FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1967

THÈSE

N° 257

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

ALMODOVAR Gérard

Né le 14 juillet 1939 à Alger (Algérie)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

PROBLEMES PRATIQUES DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES POSES PAR LA MUCOVISCIDOSE

(A propos de seize observations)

Président : M. Jean BERNARD, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1967

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

ALMODOVAR Gérard

Né le 14 juillet 1939 à Alger (Algérie)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

PROBLEMES PRATIQUES DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES POSES PAR LA MUCOVISCIDOSE

(A propos de seize observations)

Président : M. Jean BERNARD, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

15/1/1967

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
— —	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	DEJOURS (P.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) GOUGEROT (L.) ROUCAYROL (J.-Cl.) TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) **Professeurs titulaires :**

		MM.
Clinique carcinologique		DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	BAUMANN (J.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
— — — (Beaujon)		CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	N...
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	CONTE (M.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique (F. Widal)	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM
Anatomie pathologique	GOUYSOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)

	MM.
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

TABLE DES MATIERES

Introduction et historique - Enoncé du plan.

I - GENETIQUE ET FREQUENCE

II - OBSERVATIONS

III - ETUDE DES MANIFESTATIONS CLINIQUES

A - Etude analytique de nos observations.

B - Commentaires.

I - Symptomatologie et problèmes diagnostiques cliniques

1 - Manifestations respiratoires

- Symptomatologie
- signes physiques
- signes radiologiques.

2 - Manifestations digestives.

a - Iléus méconial
b - anomalies des selles
c - prolapsus rectaux
d - Modifications de l'appétit.

3 - Hypotrophie

4 - Relations entre état pulmonaire, état digestif et courbe de poids.

IV - ETUDE DES MANIFESTATIONS BIOLOGIQUES

A - Examens biologiques pratiqués

1 - Test de la sueur

. Technique de recueil
. Technique de dosage
. Résultats.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544305_0025

2 - Mise en évidence du déficit lipasique.

1) Recherche de la Stéatorrhée
2) Epreuve au lipiodol.
3) Bilans lipidiques et chromatographie des graisses dans les selles
4) Epreuve aux savons Iodés.

3 - Mise en évidence du déficit trypsique

1) Test de SHWACHMAN
2) Epreuve d'hyperaminoacidémie provoquée

4 - Test au D.-xylose.

B - Etude analytique des investigations biologiques pratiquées dans nos observations.

C - Problèmes particuliers posés par l'interprétation du Test de la sueur.

V - PROBLEMES THERAPEUTIQUES

I - Aérosols médicamenteux
A) Produits utilisés
1) Produits tensio-actifs
2) Enzymes
3) Propylène glycol
4) La N. acétylcystéine

B) Techniques d'aérosolisation
C) Matériel utilisé

II - Physiothérapie respiratoire
III - Lutte contre l'infection microbienne
IV - Traitement de l'insuffisance pancréatique
V - Vitaminothérapie
VI - Thérapeutique martiale
VII - Régime
VIII - Vaccination
IX - Intérêt du traitement ambulatoire
X - Pronostic

VI - CONCLUSIONS

VII - BIBLIOGRAPHIE

oOo

A mon Père In memoriam.

A ma Mère.

Que cette thèse que je lui dédie tout particulièrement récompense ses sacrifices, son dévouement de tout instant, son optimisme qui m'a soutenu dans les moments difficiles.

A ma soeur et mon frère.

En témoignage de toute mon affection.

A toute ma famille

A mes Amis

et notamment à mes Amis d'Alger.

A Monsieur le Professeur Jean BERNARD.

Professeur de Clinique des Maladies du Sang.

Commandeur de la Légion d'Honneur.

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis.

Qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de ma gratitude et de ma très profonde et très respectueuse admiration.

A mon Maître, Monsieur le Docteur Pierre GRENET.

Médecin de l'Hôpital HEROLD.

J'ai eu le privilège d'être à plusieurs reprises son élève, son externe.

Qu'il me soit permis de lui dire combien j'ai été marqué par son enseignement.

Il a bien voulu me confier ce sujet de thèse. Qu'il soit assuré de mon affectueuse et profonde reconnaissance, et de mon entier dévouement.

A Monsieur le Professeur Agrégé Henri LESTRADET.

Médecin des Hôpitaux.

Avec toute ma gratitude pour son enseignement si vivant et le bienveillant accueil qu'il m'a toujours réservé.

A Monsieur le Docteur Jean BADOUAL.

Chef de Clinique, Assistant.

Qu'il me soit permis de le remercier très vivement pour les conseils qu'il m'a prodigués au cours de ce travail et de l'assurer de toute ma reconnaissance.

A mes Maîtres d'Externat dans les Hôpitaux.

Monsieur le Professeur F. GILLOT (ALGER)

Monsieur le Professeur J. BOUSSER (Paris)

Monsieur le Docteur P. DE GRACIANSKI (Paris)

Monsieur le Professeur S. THIEFFRY (Paris)

Monsieur le Professeur P. ROYER (Paris)

Monsieur le Professeur JULIEN MARIE (Paris)

Monsieur le Professeur LEPAGE (Paris).

INTRODUCTION - HISTORIQUE

Ces trente dernières années ont été marquées par des progrès fondamentaux dans tous les domaines concernant la maladie fibro-kystique du pancréas : meilleure connaissance de sa symptomatologie clinique, de son étiopathogénie, découverte de méthode diagnostique capitale, acquisitions thérapeutiques nouvelles.

Dans le domaine clinique :

- Avant 1936, LANDSTEINER décrit, au début du siècle, les lésions anatomopathologiques du pancréas d'un nouveau né mort d'ileus méconial et, 20 ans plus tard, CLARK et HADFIELD établissent la corrélation entre les signes digestifs et les lésions histologiques du pancréas révélées par l'autopsie de nourrissons décédés.

Ils différencient cette affection de la maladie coeliaque.

- Ce n'est que vers les années 1936-38 que les troubles respiratoires ne sont plus considérés comme une complication liée au mauvais état général mais sont reconnus être un des signes fondamentaux de la maladie, grâce aux travaux de plusieurs auteurs parmi lesquels il faut citer FANCONI à Zurich, BLACKFAN et MAY à Boston, et surtout DOROTHY ANDERSEN à New-York, qui donnent un tableau d'ensemble de la maladie et en établissent les corrélations anatomo-cliniques.

En 1948, enfin, ANDERSEN et KESSLER signalent la particulière sensibilité de ces nourrissons aux coups de chaleur.

- Acquisitions dans le domaine clinique :

- Avant 1953, le diagnostic, était établi sur l'association d'un tableau évocateur et d'une insuffisance pancréatique décelée par la mise en évidence d'une stéatorrhée. Il ne pouvait être affirmé avec certitude que par la vérification anatomique.

- Dès 1953, grâce à la découverte par DI SANT'AGNESE de l'anomalie sudorale considérée comme pathognomonique de la mucoviscidose, le test de la sueur devient la pierre angulaire du diagnostic.

- Acquisitions enfin dans le domaine thérapeutique.

- Dans le domaine thérapeutique, des progrès considérables ont été réalisés : dans la correction des désordres digestifs grâce aux extraits pancréatiques, mais surtout dans la lutte plus efficace contre les infections microbiennes et l'obstruction des voies respiratoires, grâce à l'antibiothérapie et à la découverte d'agents fluidifiants des sécrétions bronchiques, dont le chef de file est actuellement l'acétylcystéine.

Par l'étude des 16 observations de maladie fibro-kystique du pancréas suivies et traitées dans le service de notre Maître le Docteur GRENET, au cours de ces 6 dernières années, nous avons voulu montrer que des problèmes souvent difficiles à résoudre se posent encore au médecin praticien comme au pédiatre dans l'établissement ou la confirmation du diagnostic comme dans la conduite thérapeutique :

- soit parce que l'affection prend le masque trompeur d'une autre maladie : coqueluche, asthme ou dilatation des bronches par exemple,

- soit parce que les examens biologiques et en particulier le test de la sueur ne donnent pas de résultats probants, parce que "limites" ou très variables d'un examen à l'autre.

- soit enfin parce que le traitement institué n'entraîne pas l'amélioration espérée et doit être modifié en tenant compte de la symptomatologie, de l'allure évolutive, du degré de gravité, du milieu familial dans lequel vit l'enfant.

I - GENETIQUE ET FREQUENCE

La mucoviscidose est actuellement considérée comme une affection familiale et (vraisemblablement) autosomique héréditaire et recessive (14-50).

1 - Nous retrouvons dans nos observations le caractère familial de l'affection. En effet, les fratries de nos observations représentent un total de 38 membres ou l'on note 17 atteintes (nos 16 observations) et un enfant actuellement suivi et traité en province), plus 3 atteintes probables :

- un enfant décédé à 16 mois des suites d'une déshydratation aiguë secondaire à une diarrhée incoercible.

- un nouveau-né décédé 11 heures après sa naissance. Il pesait 3 400 grammes et avait été réanimé 2 minutes.

- un nourrisson décédé à l'âge de 15 jours.

2 - La fréquence probable de l'affection est diversement estimée.

- Aux Etats-Unis, elle varie entre 1 pour 600 à 1 pour 2 000 naissances.

- COMBY (3), dans sa thèse en 1960 a essayé d'évaluer la fréquence de l'affection pour la France. Cet auteur a dénombré les enfants atteints de maladie fibrokystique du pancréas, nés dans le département des Bouches-du-Rhône et hospitalisés en 1957-58 et 59 dans les services de pédiatrie de la région Lyonnaise. Comparant le nombre d'enfants atteints et la natalité

dans ces départements pendant ces 3 années, il en déduit une fréquence de $\frac{1}{3\ 200}$ pour la région lyonnaise et une fréquence pour l'ensemble de la France de 1 pour 1 000.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1.

L'H... Jacques, né le 29.11.55.

I - Antécédents

Né à terme P.N. 3 050 g

1er enfant d'une fratrie de 3.

- 1 frère en bonne santé
- 1 soeur en bonne santé
- parents en bonne santé.

II - Première manifestation pathologique

- Vers l'âge de 14 mois

- Selles nombreuses, fétides.

- A l'âge de 4 ans 3 mois (Février 1960)

- consulte le Docteur GRENET pour image radiographique pulmonaire anormale : élargissement du médiastin supérieur, primo-infection probable. En fait le contrôle radiographique montre une image pulmonaire redevenue normale, une cuti-réaction est négative, l'enfant n'a aucun signe fonctionnel respiratoire.

- mais . Les selles restent anormalement nombreuses et volumineuses

. L'enfant est hypotrophique.

- Un rapide bilan est fait en consultation externe, les parents refusant l'hospitalisation.

1 - Etat nutritionnel

- Poids 12,6 kg (- 2,4 D S)
- Taille 98 cm (- 1 D S)
- hypotrophie pondérale importante
- aucun signe clinique ni radiographique de rachitisme.

2 - Etat pulmonaire

- signes cliniques : nuls. Pas de toux. Pas de dyspnée.
- signes radiologiques : image thoracique normale.

3 - Etat digestif

- Bon appétit
- Selles nombreuses : 3 à 5 par jour, pateuses, fétides.

4 - Bilan biologique

- Test de la sueur

. Chlore = 86 mEq °/₀₀ (1909 mg/l)
. " = 58 mEq (1808 mg)
. " = 81 mEq (1732 mg)

Ce dernier test a été pratiqué après 8 jours de Cortisone (20 mg/jour).

- Traitement institué :

- Extraits pancréatiques (Pancreanne*)

III - L'enfant est suivi en consultation externe

- L'aspect et le nombre de selles s'est normalisé. Sous traitement mais l'arrêt de l'opothérapie pancréatique entraîne aussitôt une augmentation du nombre et du volume de matières.

- Aucun trouble pulmonaire n'apparaît.

(* Pancréanne : Laboratoires VALPAN),

IV - Hospitalisation pour bilan le 1er 7 1963.

A l'âge de 7 ans 8 mois.

1 - Etat nutritionnel

- Poids 18,7 kg normal pour la taille
- Taille 113 cm (- 3,4 D S)

Augmentation du retard statural.

2 - Etat pulmonaire

- Clinique = aucun signe fonctionnel
  auscultation normale.
- Radiologique = image thoracique normale.

3 - Etat digestif

- Les extraits pancréatiques ont été interrompus 15 jours avant l'hospitalisation.

- Bon appétit.

- Selles d'aspect normal 1 à 2 par jour.

- Recherche d'une stéatorrhée :

  - 0,86 g de lipides par 24 heures
  - Poids sec des selles de 24 heures = 20 g.

  Conclusion : pas de stéatorrhée.

- Présence de rares grains d'amidon non digérés

- Epreuve au Lipiodol : élimination urinaire (en 48 heures de 68 % de l'iode ingéré) = normal.

- Test de SHWACHMAN =

  Digestion de la gélatine jusqu'à la dilution Max. = $\frac{1}{1000}$

4 - Bilan biologique

- Test de la sueur

  Chlore = 60 mEq °/₀₀ (poids de sueur 2.850 mg)

- Hémogramme

G.R. = 4.240.000
G.B. = 6.200
P.N. = 42 %
Hb = 14,5 g %
V.G. = 1

- Traitement

- On continue le traitement par opothérapie pancréatique.

V - Etat actuel (septembre 1966)

- Age 10 ans 9 mois.

1 - Etat nutritionnel

- Poids 24 kg (- 1,7 DS en rapport avec la taille)
- Taille 1,27 m (- 1,7 D S)

Hypotrophie staturale importante mais en partie comblée (+ 1,7 D S)
A noter que les parents sont de taille normale. (Père 1,70 m. Mère 1,60 m.).

- Le frère âgé de 9 ans à un poids et une taille identique au frère aîné.

2 - Etat pulmonaire normal

3 - Etat digestif : bon

- Selles d'aspect de nombre et de volume normal.

L'administration des extraits pancréatiques est interrompue depuis Janvier 64.

****

COMMENTAIRES

Garçon actuellement âgé de 11 ans, suivi depuis l'âge de 4 ans pour une hypotrophie staturopondérale associée à des selles anormalement nombreuses et volumineuses depuis l'âge de 14 mois.

A aucun moment ne sont apparues de manifestations pulmonaires.

- Les tests de la sueur pratiqués sont dans une zone limite entre les limites supérieures de la normale et la zone pathologique. La sensibilisation du test de la sueur après traitement par la Cortisone n'a pas entraîné de baisse du taux de chlore sudoral (81 mEq °/$_{oo}$). La discussion de ces tests fera l'objet d'une étude critique.

- Le bilan pratiqué à l'âge de 7 ans n'a pas mis en évidence d'insuffisance pancréatique mais cliniquement, l'aspect des selles s'est normalisé sous traitement par les extraits pancréatiques.

Conclusion on considère qu'il s'agit d'une forme incomplète de mucoviscidose.

OBSERVATION N° 2.

E... Laurence - née le 9.6.61

1 - Antécédents

- née à terme P.N. = 3.000 g
- fratrie : 2e enfant
- parents en bonne santé.

Premières manifestations pathologiques.

Pendant le premier mois de la vie :

- le poids augmente difficilement (poids 3 100 g à l'âge de 34 jours) malgré un bon appétit et plusieurs changements de lait.
- Les selles sont molles et fréquentes (4 à 6 par jour)
- L'enfant fait un bref séjour en milieu hospitalier pour diarrhée mais dans le bilan effectué :
  - la coproculture est négative
  - la scopie montre une image thoracique normale
  - l'hémogramme révèle 14 000 G.B. avec 44 % P.N.

Les troubles s'amendent en quelques jours.

2 - Hospitalisation dans le service

- le 17.10.61 - Age 4 mois.
- Motif : état général médiocre
  toux depuis quelques jours.

1 - Etat nutritionnel

- Poids 4 600 g (- 2,4 D S)
- Taille 60 cm (normal)

Hypotrophie pondérale importante.

Pas de signe clinique ni radiologique de rachitisme.

2 - Etat pulmonaire

- Signes cliniques :

- cyanose discrète
- toux incessante, moniliforme
- polypnée intense avec tirage sus et sous sternal
- tachycardie (160 pulsations minute).

- Signes radiologiques

- accentuation importante du tractus bronchique
- opacité transversale en bande para hilaire droite.

3 - Etat digestif

- selles un peu molles

4 - Signes associés : - température : 39°
- hépatomégalie modérée

5 - Bilan biologique

Hémogramme

G.R. : 4.300.000
G.B. : 15.000
P.N. : 52 %
E.C.G. : normal

3 - Pendant le séjour à l'hôpital

- Durée du séjour : 4 jours.
- Aggravation rapide de l'état général malgré le traitement institué :
  - Antibiothérapie : chloramphénicol-flabelline
  - Tonicardiaques : digitaline
  - Oxygénothérapie.
- L'état pulmonaire s'aggrave :
  . Toux continue
  . Polypnée intense.
- Décès le 4e jour suivant l'admission.

4 - Autopsie

- Foie : lésion congestive active de dégénérescence vacuolaire et stéatosique de la plupart des hépatocytes témoignant d'un état de souffrance important du parenchyme hépatique.

- Pancréas : des prélèvements ont été effectués à différents niveaux (tête et queue) : tous sont le siège d'une sclérose dense systématisée à la fois péri et intra lobulaire, l'ensemble du parenchyme exocrine présente des lésions de dédifférenciation canalaire avec présence dans la lumière, de substance acidophile dense. Certains canaux contiennent du pus. Le tissu endocrine est respecté sauf dans les zones où la sclérose est importante.

- Poumons : tous les prélèvements montrent des lésions identiques : bronches considérablement dilatées, remplies de mucus, mais le plus souvent de pus. Le tissu péribronchique ne participe que de façon très discrète à l'infection et celle-ci se limite à la lumière bronchique. Le revêtement est le plus souvent ulcéré.

RESUME et COMMENTAIRES.

- Nourrisson âgé de 4 mois, hypotrophique et présentant depuis les premiers jours de la vie des selles anormales; décédé 4 jours après son admission à l'hôpital dans un tableau de surinfection broncho-pulmonaire sévère avec signes de défaillance cardiaque droite. Le diagnostic de mucoviscidose a été établi par l'autopsie.

OBSERVATION N° 3.

B... Serge né le 19.3.57.

1 - Antécédents.

Né à terme P.N. 3 000 g

Fratrie : 3e enfant/4.

- 2 frères)
- 1 soeur (en bonne santé

- parents également en bonne santé.

Premières manifestations pathologiques.

- à l'âge de 2 mois

  - toux coqueluchoïde

- à l'âge de 2 ans 1/2

  - toux spasmodique, sèche, quinteuse, prédominant la nuit, sans fièvre.

  - rhinopharyngites fréquentes, otites purulentes : on attribue cette toux à un cavum infecté. Des séances d'aérosols d'antibiotiques améliorent l'enfant pendant presque un an.

- à l'âge de 4 ans.

  - reprise de la toux qui présente les mêmes caractères cliniques qu'auparavant.

  - apparition d'une dyspnée d'effort

  - l'adenoïdectomie pratiquée n'amène aucune amélioration. On pense alors à une allergie et on pratique une désensibilisation à la poussière sans plus de résultat.

- en Janvier 62

  - La persistance de la toux, les images radiographiques pulmonaires qui montrant une augmentation des tractus hilaires et des groupes d'opacités floues disséminés dans les 2 champs, et l'hypotrophie font suspecter le diagnostic de mucoviscidose :

    - Chlore : 134 mEq °/₀₀ (poids de sueur 545 mg)
    - Selles : pas d'insuffisance pancréatique.

II - Lors de l'admission dans le service

le 17.5.62 Age : 5 ans 2 mois

Motif : bilan et traitement d'une fibrose kystique du pancréas.

1 - Etat nutritionnel

. Poids 16,8 kg (- 0,8 D S)

. Taille 106 cm (- 0,8 D S)

Petit retard staturopondéral.

2 - Etat pulmonaire

Signes cliniques

- Gêne respiratoire très importante, obligeant l'enfant à rester assis dans son lit

Toux spasmodique, continue.

Cyanose

Battements des ailes du nez

Important hippocratisme digital

Thorax en carêne

Auscultation : râles bronchiques disséminés dans les 2 champs.

Signes radiologiques

- Accentuation du tractus bronchovasculaires prédominant dans les régions hilaires.

Aspect granité de la trame aux 2 bases.

Examen des crachats : staphylocoque doré.

3 - Etat digestif

Selles d'évacuation accélérée, grumeleuse, de couleur ocre.

Stéatorrhée neutre acide et savonneuse très marquée.

Insuffisance de digestion des fibres musculaires.

4 - Signes associés.

Température : 38°5

Signes de défaillance cardiaque droite :

- cyanose
- tachycardie (160 par minute)
- hépatomégalie douloureuse
- souffle systolique de pointe.

5 - Bilan biologique

Test de la sueur :

Chlore = 134 mEq/l (poids de sueur = 739 mg)

Hémogramme.

G.R. = 4.400.000/mm3

G.B. = 29.000 -

P.N. = 85 %

V.G. = 0,86

Traitement : aérosols de sérum physiologique.
Prednisone : 1 mg/kg/j
Pénicilline + chloramphénicol relayés
par flabelline + chloramphénicol

III - Pendant le séjour hospitalier

Durée du séjour : 1 mois $\frac{1}{2}$

Après une semaine de traitement.

- Nette amélioration de la dyspnée, mais l'état de l'enfant reste inquiétant, l'hépatomégalie persiste après réduction de la défaillance cardiaque droite. L'association flabelline + chloramphénicol semble juguler l'infection puisque dès le lendemain (15e jour) la fièvre tombe de 39°3 à 37.

Après un mois d'hospitalisation.

L'enfant a perdu 2 kg

La toux reste grasse, ramenant quelques crachats blanchâtres.

Les radiographies du thorax successivement pratiquées montrent toujours les mêmes images d'accentuation de la trame.

L'amélioration clinique est confirmée par l'hémogramme (12.000 G.R.) et le comportement de l'enfant qui parle et sourit.

- Début de traitement par extraits pancréatiques (Pancréanne) le 18 juin.
- P.B.F. le 22 juin : stéatorrhée discrète. Pas de signe de cirrhose.
- Sortie de l'enfant le 5.7.62

Dans un état très amélioré sur le plan clinique.

IV - Réhospitalisation

5 jours après sa sortie.

Nouvel épisode de surinfection pulmonaire.

- Dyspnée intense
- Toux grasse

Traitement : antibiothérapie

- L'enfant est envoyé à Dieulefit 19 jours après dans des conditions de stabilité moyennes.

V - Nouvelle hospitalisation

Un mois après son départ

Dans un tableau de surinfection bronchopulmonaire très alarmant.

- la fièvre est à 39°2
- la dyspnée est très intense
- la toux est constante
- l'examen de l'expectoration et l'antibiogramme révèlent la présence d'un bacille pyocyanique résistant aux antibiotiques.

La thérapeutique antibiotique ne donne pas de résultats. Les parents reprennent l'enfant qui est décédé quelques jours après sa sortie.

RESUME et COMMENTAIRES

Garçon de 5 ans 1/2 adressé dans le service pour des infections broncho-pulmonaires répétées, et depuis l'âge de 2 ans $\frac{1}{2}$ une toux coqueluche et une dyspnée d'effort. L'adénoïdectomie pratiquée puis la désensibilisation à la pous-

sière n'ont pas été suivies d'amélioration de l'état respiratoire. Les images pulmonaires radiographiques n'ont pas été modifiées par les différents traitements antibiotiques institués.

Le bilan pratiqué confirme le diagnostic de mucoviscidose (Chlore = 134 mEq °/₀₀) avec discrète participation digestive.

Pendant l'hospitalisation on note des signes de défaillance cardiaque droite, des images pulmonaires évoquant la mucoviscidose, une infection respiratoire une insuffisance de digestion des fibres musculaires, et des graisses, et un test de la sueur = 134 mEq °/₀₀. Le problème de l'hépatomégalie qui a persisté après réduction de la défaillance cardiaque droite a été résolu par la P.B.F. (stéatose hépatique) malgré une antibiothérapie intensive et polyvalente l'état est devenu progressivement irréversible. Il n'a pas été pratiqué d'examen anatomique.

OBSERVATION N° 4.

- L... Véronique, née le 14.1.59.

I - Antécédents

- née à terme P.N. = 3 240 g.
- fratrie : 2e enfant.
  - . 1 frère décédé à l'âge de 16 mois (déshydratation aiguë secondaire à une diarrhée incoercible)
  - . Parents en bonne santé.

Première manifestation pathologique

- A l'âge de 6 mois :
  - déshydratation aiguë au cours d'une diarrhée importante.
- Suivie par le Docteur GRENET dès l'âge de un an.
  - pour diarrhée chronique (3 à 4 selles molles par jour)
  - rhinopharyngites fréquentes mais sans gène respiratoire.
- Diagnostic de fibrose kystique du pancréas.
  - Test de la sueur = 115 mEq °/oo
  - Extraits pancréatiques (Pancreanne).

II - Bilan à l'entrée dans le service

- le 28.5.62 Age 3 ans 4 mois.

1 - Etat nutritionnel

- Poids = 14,2 kg (normal)
- Taille 94 cm (normal)

Pas d'hypotrophie staturopondérale.

2 - Etat pulmonaire

- signes cliniques : nuls
- pas de dyspnée ni de toux
- auscultation normale.

- signes radiologiques

  - accentuation de la trame bronchique sans image de lésion du parenchyme.

  - silhouette cardiovasculaire sensiblement normale.

3 - Etat digestif

- Selles nombreuses (3 à 4 par jour) et volumineuses, d'aspect graisseux.

  Hépatomégalie de 2 travers de doigt.

- Examen fonctionnel de la digestion :

  - Poids de selles fraiches : 500 grammes.

    Aspect extérieur : graisseux, odeur : butyrique, couleur brun gris.

    Digestion des fibres musculaires : insuffisante

    - graisses neutres : abondantes
    - acides gras : abondants
    - savons : abondants.

4 - Signes associés

- Apyrexie.

5 - Bilan biologique

- Hémogramme

  G.R. : 4.250.000/mm3
  G.B. : 15.000/mm3
  P.N. : 75 %
  H.b. : 90 %

- Bilan fonctionnel hépatique

Bilirubine totale 3 mg °/₀₀
Cholestérol total 1,40 g °/₀₀
Cholestérol estérifié 1,05 g °/₀₀ $\frac{E}{T} = 0,75$.

III - Pendant le séjour

Durée : 10 jours.

L'enfant ne présente aucune gêne respiratoire. On augmente la dose quotidienne d'extraits pancréatiques (Pancreanne = 10 mesures par jour).

IV - Nouvelle hospitalisation

6 mois plus tard (26.XI.62) Age : 3 ans 10 mois.

Motif : apparition de troubles respiratoires
altération de l'état général
persistance des troubles digestifs.

1 - Etat nutritionnel

. Poids : 13,8 kg
. Taille : 95 cm
. A perdu 400 grammes en 6 mois.

2 - Etat pulmonaire.

Signes cliniques

- respiration ample, bruyante
- tirage sus et sous sternal et intercostal
- toux incessante
- auscultation : râles sous crépitants disséminés dans les 2 poumons.

Signes radiologiques

- accentuation généralisée et diffuse de la trame de tout le parenchyme pulmonaire, à point de départ hilaire, prédominant à droite, de type réticulonodulaire sans foyers. Culs-de-sacs libres.

Examen de crachats = bacilles pyocyaniques et staphylocoques dorés.

3 - Etat digestif

- Selles molles, glaireuses, très nombreuses.
- Foie débordant de 2 travers de doigt.

4 - Signes associés

- température : 38°5.

5 - Signes biologiques

- Hémogramme :

G.R. : 4.680.000/mm3
G.B. : 21.000/mm3
H.b. : 15,5 g/100 cc.

Evolution

Le traitement antibiotique (pénicilline) est réajusté d'après les données de l'antibiogramme : staphylomycine + colimycine.

Amélioration des signes fonctionnels et disparition des signes infectieux.

- L'enfant sort à la demande des parents après 21 jours d'hospitalisation.

V - Etat actuel

Selon les renseignements que nous avons pu obtenir récemment de son médecin traitant, cette enfant est toujours en vie, et son état est satisfaisant.

RESUME et COMMENTAIRES

Enfant suivie depuis l'âge de 12 mois pour une maladie fibrokystique du pancréas s'étant manifestée pour la première fois à l'âge de 6 mois par une déshydratation aiguë.

Le diagnostic a été établi sur l'importance et l'aspect des selles et des épisodes rhinobronchiques fréquents. Il a été confirmé par les examens paracliniques :

- anomalie de la trame bronchovasculaire à la radiographie pulmonaire.
- signes d'insuffisance pancréatique
- test de la sueur positif.

La deuxième hospitalisation 6 mois plus tard a été motivée par une altération de l'état général avec gêne respiratoire au cours d'un épisode bronchique infectieux.

Le traitement antibiotique institué a entraîné une amélioration des signes fonctionnels et la disparition des signes infectieux.

Cette enfant est toujours en vie et son état est actuellement satisfaisant.

OBSERVATION N° 5.

E... Géraldine née le 19.2.63.

I - Antécédents

Née à 8 mois $\frac{1}{2}$ P.N. = 2 500 g
Cri immédiat
1re enfant/1
Parents en bonne santé.

Première manifestation pathologique

- Vers l'âge de 2 semaines :
  - vomissements après chaque biberon et entre les biberons : on change de lait plusieurs fois et on rajoute des épaississants.
  - prise de poids insuffisante

La persistance de ces troubles motive l'hospitalisation.

II - Etat lors de l'hospitalisation dans le service

Le 19.4.63 Age : 2 mois.

1 - Etat nutritionnel

- Poids 2 725 g (- 1 D S compte tenu de la taille)
- Taille 49 cm (- 3 D S)

Hypotrophie staturopondérale importante.

2 - Etat digestif

- vomissements en apparence banale
- selles : 3 à 5 par jour d'aspect normal.

3 - Etat pulmonaire

- Auscultation normale.

4 - Signes associés

- Paleur cutanéomuqueuse
- Température : 37°3.

5 - Bilan biologique

- Hémogramme :

G.R.	3.120.000
G.B.	6.800
P.N.	46 %
H.G.	12 g
V.G.	1,1

III - Pendant le séjour à l'hôpital

- Pendant la première semaine l'enfant ne vomit pas et prend en moyenne trente grammes par jour.

Au 7e jour de l'hospitalisation

- la courbe de poids plafonne
- l'examen O.R.L. révèle une otite droite :

paracenthèse et soins locaux.
Tétracycline

L'évolution la semaine suivante

semble favorable
le poids augmente de 150 g en 7 jours.

- Au 9e jour de l'hospitalisation

Apparaît une toux incessante, une gêne respiratoire et des signes de défaillance cardiaque droite (gros foie) faisant pratiquer un cliché pulmonaire du sommet gauche.

L'enfant est alors traité par :

- Chloramphénicol (125 mg) flabelline (1 g)
- Prednisone (3 mg/kg)
- digitaline et oxygène

En dépit de ce traitement, aucune amélioration ne se dessine et le 4 mai (16e jour)

L'enfant est en grande détresse respiratoire

- Teint gris

- Polypnée intense
- Battement des ailes du nez
- Tirage sus et sous sternal
- Cyanose péri-buccale
- Toux incessante, moniliforme
- Gros foie dur

On évoque à ce moment un pneumothorax qui n'est pas confirmé par le cliché pulmonaire montrant la persistance du foyer pulmonaire gauche.

L'injection intraveineuse de 6 mg d'hemisuccinate à la seringue semble apporter une amélioration.

On arrête toute alimentation buccale :

- perfusion de 10 millions de Penicilline
- injection I.M. de 0,10 g de chloramphénicol
  0,10 g de streptomycine.
- 6 mg d'hemisuccinate d'hydrocortisone par jour dans la perfusion.

Sous l'influence du traitement, une amélioration s'ébauche mais certains signes demeurent :

- teint gris
- toux ++ aggravée par la moindre mobilisation, la moindre tentative d'alimentation buccale.
- hépatomégalie
- foyer pulmonaire gauche persistant
  apparition d'un 2e foyer à droite, cliniquement et radiologiquement.

Le 11 mai (23e jour) : aggravation de l'état de l'enfant :

- teint gris
- extrémités froides
- tachycardie
- météorisme abdominal.

On essaye

- un traitement antistaphylococcique (erythromycine + flabelline)
- un aérosol d'alphachymotrypsine.

Décès le lendemain (12 mai 63)

EXAMEN ANATOMIQUE

• Foie Son architecture est conservée et la plupart des hépatocytes sont le siège de lésions de dégénérescence vacuolaire extrêmement importantes qui traduisent une souffrance hépatique en rapport probablement avec l'anoxie.

• Rate Aspect sensiblement normal.

• Pancréas Celui-ci montre des lésions extrêmement importantes, constitués d'une part par une sclérose à la fois intersticielle, intra périlobulaire et péricanalaire, d'autre part par des lésions de régression canalaire de la plupart des lobules pancréatiques qui aboutissent à la formation de kystes plus ou moins volumineux, remplis par une substance eosinophile. Ces lésions atteignent aussi bien le parenchyme exocrine qu'endocrine ; et rares sont les plages ou l'aspect du pancréas est relativement respecté.

L'aspect d'ensemble est donc celui d'une pancréatite sclérokystique.

• Poumons

Plusieurs prélèvements ont été examinés qui montrent tous les mêmes types de lésions ; en effet, au sein d'un tissu pulmonaire qui est le siège de lésions de collapsus alternant avec des plages d'emphysème, la plupart des bronches sont obstruées par une substance eosinophile faible ou incolore, constituée par du mucus ; les cellules épithéliales bordant les lumières bronchiques sont hyperplasiées ; certaines des bronches montrent une surinfection de cette obstruction muqueuse bronchique se traduisant par de volumineux amas de polynucléaires qui sont le siège d'une nécrose puriforme. L'aspect d'ensemble est donc celui d'une muqueuse bronchique surinfectée avec emphysème et collapsus en aval.

• Reins Absence de lésion.

• Surrénales hypospongiocytose nette de la corticale avec congestion de la médullaire.

Conclusion :

1° - Pancréatite sclérokystique

2° - hypersécrétion muqueuse bronchique avec bronchite purulente et lésions d'emphysème et de collapsus pulmonaire.

3° - dégénérescence hépatique compatible avec une anoxie

RESUME et COMMENTAIRES

Enfant hospitalisée à l'âge de 2 mois pour des vomissements d'apparence banale et une hypotrophie, quelques jours après l'hospitalisation, l'enfant fait une otite droite dont l'évolution semble favorable mais une toux incessante apparaît en même temps qu'une gêne respiratoire de plus en plus intense, les signes de défaillance cardiaque droite et une altération de l'état général. Les signes auscultatoires et les clichés pulmonaires ont mis en évidence un foyer pulmonaire droit.

Malgré la thérapeutique entreprise l'état de l'enfant ne s'améliore pas et il meurt 25 jours après son admission.

La vérification anatomique met en évidence :

- une pancréatite sclérokystique
- une hypersécrétion muqueuse bronchique avec bronchite purulente et lésions d'emphysème et de collapsus pulmonaire
- une dégénérescence hépatique compatible avec une anoxie.

Le prélèvement endoscopique du mucus bronchique avait révélé une infection à bacilles pyocyaniques.

OBSERVATION N° 6

L... Marie-Christine née le 19.7.62.

I - Antécédents

- née à 8 mois ½ P.N. 2 650 g
- présentation du siège - pas de forceps
- n'a pas crié immédiatement : réanimation 12 minutes.
- fratrie : 2e enfant.
  - . 1 soeur décédée 11 heures après la naissance (P.N. 3 400 g - réanimation)
  - . mère : troubles respiratoires étiquetés asthme à l'âge de 1 an.

Première manifestation pathologique

- A l'âge de 4 mois
  - toux fréquente, diurne et nocturne.
  - accompagnée de vomissements glaireux
  - respiration bruyante
- Plusieurs consultation hospitalières motivées par des épisodes rhinobronchiques fréquents avec toux et dyspnée, et par un retard staturo-pondéral.
- A l'entrée dans le service

II - Etat à l'entrée dans le service

Le 5.6.63 Age : 10 mois.

- Motif : troubles respiratoires
  hypotrophie staturopondérale
  Retard psycho-moteur.

1 - Etat nutritionnel

- Poids 6.900 g (- 1,9 D S)
- Taille 69 cm (normale)

Importante hypotrophie pondérale

Membres amaigris contrastant avec un abdomen distendu.

Bourrelets épiphysaires.

2 - Etat pulmonaire

Signes cliniques

- taux incessante
- expectoration glaireuse
- dyspnée inspiratoire. Respiration de type abdominal
- rythme respiratoire : 45/minute.
- tirage sus sternal et épigastrique
- ronchi et sibilants dans les 2 champs pulmonaires
- tachycardie = 110/minute avec hépatomégalie.

Signes radiologiques

- élargissement des espaces intercostaux
- ligne scissurale à droite
- hyperclarté périphérique des 2 champs pulmonaires

3 - Etat digestif

- les selles sont peu abondantes - 1 à 2 par jour
- examen fonctionnel de la digestion :
  - lipides totaux : 5 g pour 100 g de selles fraîches soit 4,75 g pour 24 heures.
  - nombreuses gouttelettes graisseuses.
  - fibres musculaires non digérées.

Test de SHWACHMAN : attaque de la gélatine jusqu'à la dilution max. $\frac{1}{5}$.

4 - Etat neurologique

- Léger retard du développement psychomoteur : à 10 mois cet enfant tient bien sa tête mais tient mal assis.
- Hydrocéphalie
- Périmètre crânien = 49,5 cm (normal = 45 cm)

. hypertélorisme

. l'examen neurologique ne montre rien d'anormal

5 - Signes associés = Apyrexie.

6 - Bilan biologique

Test de la sueur :

Chlore = 215 mg °/oo

Hémogramme

G.R. : 3.820.000
G.B. : 8.200
P.N. : 34 %
H.b. : 12 g %

Electrophorèse des protides.

- Protides totaux 69 g °/oo
- Albumine 44 g °/oo

α_1 3

α_2 9

β 8

γ 5

III - Pendant le séjour à l'hôpital

. Durée du séjour : 20 jours

. Un bilan de l'hydrocéphalie est pratiqué

. Examen du fond d'oeil.

- petite hyperhémie papillaire à la limite du pathologique

. L.C.R. : liquide sanglant

- albumine = 1,10 g °/oo
- chlorures = 7,35 g °/oo

- sucres = 0,50 g °/oo
- 32 éléments/mm3 12.000 hématies
- pas de germes.

. E.E.G.

- pas d'altération significative

. Encéphalographie gazeuse :

Importante hydrocéphalie bilatérale. Asymétrie de 2 ventricules. Atrophie corticale importante.

Traitement institué.

- Tétracycline
- Extraits pancréatiques (Pancreanne)
- Vitamine D_2

- Evolution

favorable, disparition des signes infectieux régression de la dyspnée.

IV - Deuxième hospitalisation 2 mois plus tard.

Le 2.8.63. Age 12 mois.
Motivée par un nouvel épisode infectieux respiratoire.

- La veille, l'enfant a convulsé.
- La température est à 40°
- Diarrhée intense
- Polypnée ++
- Début de déshydratation

Nouveau bilan

. Test de la sueur : chlore = 97 mEq °/oo
. Test de SCHWACHMAN : attaque de la gélatine jusqu'à la dilution max. = $\frac{1}{5}$

Evolution favorable et sortie 2 semaines plus tard.

V - Décès

4 jours plus tard pendant la nuit.

RESUME et COMMENTAIRES

- Nourrisson qui a été hospitalisé dans le service à l'âge de 10 mois pour un épisode bronchitique sévère et un retard psychomoteur.

- Cet enfant a eu une naissance difficile (né à 8 mois $\frac{1}{2}$, présentation du siège - réanimation 12 minutes).

- Il a fait depuis l'âge de 4 mois des infections respiratoires fréquentes motivant de nombreuses consultations dans les hôpitaux.

- Il présente un retard staturo-pondéral et

- Un retard psychomoteur expliqué par une importante hydrocéphalie avec atrophie corticale importante.

- Les examens complémentaires pratiqués confirment la mucoviscidose (tests de la sueur 215 et 97 mEq $^{o}/_{oo}$ et déficit pancréatique).

Alors que les signes respiratoires avaient régressé et que les signes infectieux avaient disparu, l'enfant est décédé subitement dans son lit 4 jours après avoir été rendu à sa famille.

OBSERVATION N° 7

J... Pascale, née le 9.4.63.

I - Antécédents

- Née à terme P.N. 3 350 grammes.
- Accouchement normal
- 2e enfant/3
  - 1 frère décédé à l'âge de 15 jours de maladie indéterminée
  - 1 frère atteint de mucoviscidose, actuellement traité.

Première manifestation pathologique

Dès le 10e jour

- Selles nombreuses, mal moulées, ne s'améliorant pas malgré plusieurs changements de lait.

A l'âge de 1 mois

Premier épisode rhinopharyngé suivi de toux de plus en plus fréquente, coqueluchoïde.

A l'âge de 4 mois, hospitalisation en province.

- Toux, épisodes rhinopharyngés fréquents.
- Selles anormales.
- Hypotrophie.

Diagnostic de mucoviscidose :

- Test de la sueur Chlore = 180 mEq °/₀₀
  " 164 mEq °/₀₀

Traitement institué : extraits pancréatiques (Pancreanne)

II - Bilan à l'entrée dans le service

Le 23.9.63 Age 5 mois ½

Motif de l'hospitalisation : confirmation du diagnostic et mise au point du traitement.

1 - Etat nutritionnel

Poids : 3 650 grammes (- 4 D S)

- Taille 60,5 cm (- 1,8 D S)

Importante hypotrophie staturopondérale.

Etat général médiocre.

Rachitisme : bourrelets épiphysaires ++ chapelet costal.

2 - Etat pulmonaire

Signes cliniques

- Toux incessante, coqueluchoïde.
- Pas de dyspnée
- Auscultation : foyer de râles sous crépitants à la base droite.

Signes radiologiques.

- Opacité systématisée du segment axillaire droit
- Hyperclarté rétrosternale.
- Horizontalisation des côtes. Thorax élargi.

3 - Etat digestif

- Anorexie : refus de tous les biberons
- Graisses abondantes dans les selles.
- Test de SHWACHMAN : attaque de la gélatine jusqu'à la dilution max. = $\frac{1}{5}$
- Epreuve au lipiodol élimination = 1,5 % après 48 h.
- Test au D-xylose. Elimination = $\begin{cases} 21\ \% \text{ 5 heures après} \\ 35\ \% \text{ 9 heures après.} \end{cases}$

4 - Signes associés.

- Paleur intense
- Apyrexie

5 - Signes biologiques

- Test de la sueur. Chlore = 121 mEq °/oo
- Hémogramme

G.R. = 3.800.000/mm3
G.B. = 13.600/mm3
P.N. = 66 %
H.b. = 12,2 g %

- Electrophorèse des protides.

Protides totaux = 66 g °/oo
Albumine = 35 g °/oo

$\alpha 1$	2,5
$\alpha 2$	7,5
β	5,5
γ	12

III - Evolution pendant le séjour hospitalier.

Durée = 12 jours

Traitement : pénicilline + colimycine + tétracycline.
Vitamine D_2 (Steroglyl)
Extraits pancréatiques (Pancreanne)

Amélioration clinique et radiologique mais la toux persiste lors de la sortie.

L'enfant est renvoyée dans son hôpital d'origine.

IV - Evolution ultérieure

Nous avons récemment appris le décès de cette enfant, survenu en mai 1964 soit 7 mois après sa sortie du service, à l'âge de 13 mois.

RESUME et COMMENTAIRES

Le diagnostic de mucoviscidose a été établi à l'âge de 4 mois chez cette petite fille.

Les signes digestifs étaient apparus précocément (10e jour) et ont été rapidement suivis de l'apparition de troubles respiratoires (en fin du premier mois). Son état pulmonaire semblait s'être amélioré et stabilisé pendant le séjour, mais l'enfant est décédée 7 mois plus tard, à l'âge de 13 mois.

Il est intéressant de noter qu'un premier enfant est décédé à l'âge de 15 jours probablement atteint de maladie fibrokystique et que le dernier né est actuellement atteint et traité par des aérosols d'acétylcystéine.

OBSERVATION N° 8

B... Dominique né le 15.6.63.

I - Antécédents

- Prématuré. P.N. = 2.700 g
- Accouchement normal
- 1er enfant
- Parents en bonne santé

Première manifestation pathologique

- A l'âge de 6 mois

- Après un épisode rhinobronchique banal, traité par la Terramycine, persistance de la toux, d'une dyspnée de plus en plus intense motivant l'hospitalisation en province.

- Le diagnostic de bronchite asthmatiforme est d'abord porté et l'enfant est traité par teophylline et tétracycline puis par prednisone et pénicilline puis chloramphénicol.

La fièvre persiste la dyspnée a un caractère extrêmement capricieux d'un moment à l'autre de la journée ne cède pas au traitement par la prednisone.

La radiographie montre un thorax un peu clair à la périphérie, quelques opacités rameuses hilifuges modestes sans aucun trouble de ventilation. Au cours d'une dénudation de saphène, l'enfant fait un arrêt respiratoire et cardiaque qui dure 2 minutes et cède à la respiration artificielle et au massage cardiaque transpariétal. Après un mois et demi d'hospitalisation, devant la persistance de la dyspnée, l'enfant est adressée dans le service.

II - Bilan à l'entrée dans le service

Le 28.1.64 Age 7 mois $\frac{1}{2}$

1 - Etat nutritionnel

- Poids 7 kg (- 0,9 DS)
- Taille 67,5 cm (- 1 D S)

Petite hypotrophie staturopondérale.

2 - Etat pulmonaire

- Signes cliniques
  - toux discrète
  - polypnée expiratoire avec tirage sus sternal
  - respiration sifflante
  - auscultation : ronchi diffus.
- Signes radiologiques
  - accentuation des travées bronchiques hilaires et para-hilaires des 2 côtés.
  - hyperclarté parenchymateuse périphérique diffuse
  - pas d'opacité en foyer.

3 - Etat digestif

- Anorexie
  - Selles d'aspect normal - 1 à 2 par jour
  - discrète hépatomégalie.
  - absence de graisses et d'acides gras dans les selles
  - test de Shwachman : attaque de la gélatine jusqu'à la dilution max. = $\frac{1}{100}$
  - épreuve au lipiodol
    + 6 heures après ++ 9 heures après ingestion
  - épreuve au D-xylose
    ingestion de 7,5 g de D-xylose
    élimination urinaire 754 mg soit 10 %
  - hyperglycémie provoquée
    avant ingestion : 0,60 g °/₀₀
    après 45' = 0,40 g °/₀₀ 60' : 0,65 90' : 0,63 120' : 0,55

4 - Signes associés = apyrexie

5 - Bilan biologique

- Test de la sueur

- Test de la sueur
  - Chlore = 94 mEq °/₀₀ (5.2.64)
  - " 145 mEq °/₀₀ (poids de sueur = 1 450 mg) (8.2.64)
  - " 85 mEq °/₀₀ (le 24.2.64)
- Hémogramme
  - G.R. = 5.000.000
  - G.B. = 15.200
  - P.N. = 40 %

III - Evolution pendant le séjour à l'hôpital

. Durée = 46 jours

Traitement institué :

- Antibiotiques : tétracycline + pénicilline injectable puis pénicilline orale.
- Prednisone : 1 mg/kg doses progressivement diminuées et arrêt 6 jours plus tard.
- Aerosols de N.Acetyl-cysteine

  Nombre de séances quotidiennes : 5
  Durée de chaque séance : 30 minutes
- Quantité administrée par séance : 5 millilitres
- Physiothérapie respiratoire
- Vitamine D_2 (Sterogyl : 4 gouttes par jour)

Evolution

Durant les 5 premiers jours, amélioration rapide des signes respiratoires : régression de la dyspnée et de la toux. L'expectoration reste absente. Le 5e jour on diminue le nombre de séances quotidiennes (3).

L'appétit augmente, l'état clinique se stabilise avec 4 séances quotidiennes d'aérosols d'acétyl cystéine.

L'enfant sort

- pesant 8.500 g (+ 1,5 kg)

- Traitement ambulatoire :
  - Pénicilline per os
  - 4 séances par jour d'aérosols de mucomyst
  - stérogyl : 4 gouttes par jour.

IV - Etat actuel

- En octobre 1966. Age 3 ans 4 mois.
- Recul : 2 ans.

L'enfant a été suivie régulièrement en consultation tous les 2 mois.

Elle reçoit actuellement 1 à 2 aérosols par jour. Elle a fait plusieurs épisodes rhinobronchiques au cours desquels le nombre de séances d'aérosols quotidiens a été augmenté et le traitement antibiotique repris.

1 - Etat nutritionnel

- Poids 15 kg (normal)
- Taille 96 cm (normal)

A comblé son retard staturo-pondéral (+ 1 D S en 2 ans)

2 - Etat pulmonaire

- Signes cliniques
  - ne tousse pas
  - auscultation normale
- signes radiologiques
  - tractus bronchiques très accentués.

3 - Etat digestif

- Selles d'aspect, de nombre et de volume normal :
- Le foie n'est pas palpable.

4 - Bilan biologique

- Test de la sueur

Chlore = 88 mEq °/₀₀ (18.4.64)
88 mEq °/₀₀ (27.8.65) (Poids de sueur = 821 mg)

RESUME et COMMENTAIRES

Garçon actuellement âgé de 3 ans 4 mois, qui a présenté dès l'âge de 6 mois des manifestations respiratoires : dyspnée de type asthmatiforme et épisodes infectieux rhinobronchiques dont le caractère récidivant a orienté le diagnostic de mucoviscidose.

Celui-ci a été confirmé par les résultats des tests de la sueur. L'hypotrophie était discrète et l'absence de signes cliniques et biologiques d'insuffisance pancréatique a évité le traitement par les extraits pancréatiques. Depuis 2 ans cet enfant bénéficie du traitement par les aérosols d'acétylcystéine, et malgré de nouveaux épisodes rhinopharyngés l'hiver, il mène une vie normale et a comblé son retard staturopondéral.

OBSERVATION N° 9.

P... Valérie née le 6.3.63.

I - Antécédents

Née à terme P.N. : 3 400 g

Fratrie : une demi-soeur âgée de 7 ans $\frac{1}{2}$, en bonne santé.

Première manifestation pathologique

- A l'âge de 1 mois
  - Toux de plus en plus fréquente
  - Sans fièvre
  - Poids stationnaire
  - Radiographie pulmonaire : ombre de la base gauche
- A l'âge de 6 mois : hospitalisation en province
  - Polypnée intense
  - Toux incessante, quinteuse
  - Tachycardie
  - Importante hypotrophie pondérale
  - Signes radiologiques pulmonaires inchangés
- Le diagnostic de mucoviscidose est établi :
  - Tests de la sueur positifs.
  - Signes d'insuffisance pancréatique à l'examen fonctionnel de la digestion.

L'enfant est alors adressée dans le service pour confirmation diagnostique et attitude thérapeutique.

II - A l'entrée dans le service

- le 29.3.64 âge : 7 mois 3 semaines.

1 - Etat nutritionnel

- Poids 7,22 kg (-1 D S)
- Taille 68 cm (- 1 D S)

Hypotrophie staturopondérale modérée.

Mauvais état général.

2 - Etat pulmonaire : sévère

- Signes cliniques

- Polypnée intense avec battements des ailes du nez
- cyanose péri-buccale
- toux sèche,
- Auscultation : râles diffus dans les 2 champs pulmonaires.

- Signes radiologiques

Important épaississement des tractus bronchiques hilaires et parahilaires créant des opacités véritablement confluentes dans les régions paracardiaques.

En périphérie, la transparence pulmonaire paraît par contre un peu accrue.

3 - Etat digestif

- Anorexie
- Selles de volume normal - Une à 2 par jour
- Foie : débord modéré
- Mise en évidence d'une stéatorrhée : graisses neutres +++ acides gras +++
- Epreuve au lipiodol : présence de traces dans 4 échantillons d'urines sur les 11 prélèvements de 48 heures.
- Test de Shwachman : attaque nulle.

4 - Signes associés

Fièvre à 38°5 le premier jour.

5 - Bilan biologique

- Test de la sueur

Chlore : 136 mEq °/₀₀ (1.4.64)

- Hémogramme

G.R. = 4.250.000

G.B. = 11.600

P.N. = 48 %

H.b. = 10,30 g %

- Protidémie = 72 g °/oo

III - Pendant l'hospitalisation

Durée : 26 jours.

Traitement institué.

. Antibiothérapie : pénicilline + colimycine puis Pénicilline orale.

. Aerosols d'acétylcystéine

. dès le 1er jour

. nombre de séances quotidiennes : 6

. durée de chaque séance : 30 minutes

. quantité administrée par séance : 5 ml

. physiothérapie respiratoire

. digitaline pendant 3 jours

. Fumarate ferreux

. Vitamine D_2

Evolution

- Très favorable des quintes de toux qui s'espacent, de la dyspnée qui régresse, durant les 5 premiers jours.

- Il n'y a pas d'expectoration

- L'appétit s'améliore.

- La courbe de poids se redresse.

- Au 8e jour on diminue à 4 le nombre d'aérosols quotidiens puis à 2 le 15e jour :

- Le poids redevient stationnaire

- La dyspnée réapparaît

- Le 18e jour le passage a 3 séances quotidiennes entraîne une amélioration de la respiration et une reprise de poids. Les signes radiologiques persistent inchangés.

L'enfant est renvoyée à son hôpital d'origine alors que son état clinique est bon et avec un traitement ambulatoire prévoyant :

- 3 séances par jour d'aérosols d'acétylcystéine
- physiothérapie respiratoire
- Fumarate Ferreux
- Vitamine D_2

IV - Evolution à long terme.

Nous avons appris le décès de cet enfant un an après, lors d'une réhospitalisation dans l'hôpital régional pour surinfection bronchopulmonaire ayant résisté à l'antibiothérapie instituée.

RESUME et COMMENTAIRES

Fille hospitalisée à 8 mois et demi pour confirmation du diagnostic de mucoviscidose établi sur

- des signes pulmonaires ayant débuté au cours du premier mois de la vie : toux incessante, dyspnée d'effort.
- des signes d'insuffisance pancréatique
- une hypotrophie staturopondérale
- des tests de la sueur positifs

L'enfant est hospitalisée dans le service dans un état clinique grave : polypnée intense et signes de défaillance cardiaque droite.

Le traitement par les aérosols d'acétylcystéïne ont un effet spectaculaire les premiers jours et entraînent l'amélioration rapide des signes fonctionnels et une reprise pondérale régulière. La diminution du nombre de séances entraîne une reprise des troubles et une cassure de la courbe de poids.

L'enfant repart en province dans un état clinique satisfaisant mais nous apprenons son décès survenu un an plus tard au cours d'une surinfection bronchique irréversible.

OBSERVATION N° 10

O... Pascal, né le 19.2.64.

I - Antécédents

1er enfant / 1

né à 8 mois ½ P.N. : 2.760 g.

Cri immédiat

Parents en bonne santé.

Première manifestation pathologique

- à l'âge de 10 jours
  - toux quinteuse, évoquant la coqueluche.
- Hospitalisation à Hérold, pavillon des douteux
  - âge : 2 mois
  - suspicion de coqueluche
  - radiographie pulmonaire : opacité rétractile occupant le lobe supérieur gauche à l'exclusion de la lingula, images identiques une semaine plus tard.

Diagnostic : maladie fibro-kystique du pancréas.

Test de la sueur : Chlore = 384 mEq. °/oo

285 mEq. °/oo

Absence de graisses et d'acides gras dans les selles.

Test de Shwachman : Attaque jusqu'à la dilution Max. = 1/100.

Traitement institué : antibiotiques et prednisone.

II - Bilan lors de l'entrée dans le service.

le 26-4-64. Age : 2 mois 1 semaine.

1 - Etat nutritionnel

- Poids : 3.700 g. (- 2 D.S.)
- hypotrophie pondérale

2 - Etat pulmonaire

Signes cliniques

- toux incessante, quinteuse, coqueluchoïde
- polypnée intense
- auscultation normale

Signes radiologiques

- Accentuation des tractus bronchiques au voisinage des hiles avec hyperclarté parenchymateuse périphérique diffuse.

Plage d'opacité correspondant au segment antérieur du lobe inférieur gauche.

- 4 jours plus tard, on note en outre une plage d'opacité para-médiastinale supérieure gauche correspondant au segment antérieur du lobe supérieur gauche.

3 - Etat digestif

- Anorexie
- Aspect des selles : normal, 3 selles par jour.
- Absence d'acides gras et de graisses neutres dans les fèces
- test de Shwachman : attaque de la gélatine jusqu'à la dilution maximum = 1/500.
- Epreuve au Lipiodol : traces d'iode dans les urines.

4 - Signes associés

- Apyrexie à l'entrée (mais après 8 jours d'antibiotiques.

5 - Bilan biologique

- Hémogramme :

G.R. 3.200.000/mm^3
G.B. 10.400/mm^3
P.N. 29 %

III - Pendant le séjour

Durée du séjour : 3 mois

Traitement :

- antibiothérapie = pénicilline intramusculaire + spiramycine, puis pénicilline orale.
- Prednisone = diminution progressive puis arrêt au 15e jour
- Aérosols d'Acétyl-cystéine
  - Dès le 26-4-64
  - 5 aérosols par jour pendant 10 jours
  - durée d'administration = 20 minutes par séance
  - quantité administrée : 5 ml. par séance
- Physiothérapie respiratoire
- vitamine D_2
- extraits pancréatiques : Pancréanne.

Evolution :

- Stationnaire durant les 5 premiers jours
- le 5e jour les quintes de toux diminuent, la dyspnée régresse
- le 10e jour on diminue le nombre de séances d'aérosols à 4 par jour,
- le 15e jour on passe à 2 séances : la courbe de poids s'infléchit l'enfant se remet à tousser.
- Ces troubles disparaissent avec 3 séances par jour
- A noter une diarrhée à 111 B_4 pendant le séjour.

Sortie le 28-7-64

- pas de gêne respiratoire
- augmentation du poids régulière
- poids de sortie : 5.700 g.

IV - Etat Actuel

- L'enfant a été suivie régulièrement tous les deux mois en consultation hospitalière
- 2 courts séjours en mars 65 et mai 65 ont été motivés par des épisodes surinfectieux bronchiques.
  Actuellement : âge : 2 ans 9 mois (novembre 66) Recul = 2 ans 7 mois.

1 - Etat nutritionnel

- Poids 13,4 kg. (normal)
- taille 91 cm. (Normal)
  A comblé son retard pondéral
- Squelette normal.

2 - Etat pulmonaire

- Pas de signes fonctionnels anormaux :
  - ni toux
  - ni dyspnée
- signes radiologiques : aspect radiologique sensiblement identique :
  - accentuation des tractus bronchiques dans les 2 champs pulmonaires.
  - A la base droite : plage d'opacité lobulaire juxta bronchique au niveau du lobe inférieur.
  - Du côté gauche : opacité en foyer du segment antérieur du lobe supérieur gauche.

3 - Etat digestif

- les selles sont normales en nombre et en aspect

4 - Traitement actuel

Traitement ambulatoire

- une séance par jour d'aérosol d'acétylcystéine : durée, 30 minutes
  quantité administrée : 5 ml.
- Extraits pancréatiques : Pancréanne

Résumé et commentaires

Cet enfant a d'abord été hospitalisé au pavillon des douteux de l'hôpital Hérold à l'âge de 1 mois avec le diagnostic de coqueluche établi sur une séméiologie clinique évocatrice, notamment des quintes de toux qui étaient apparues à l'âge de 10 jours. Devant la persistance des signes respiratoires malgré le traitement institué (antibiotiques + prednisone) deux tests de la sueur rétablissent le diagnostic (384 mEq. °/₀₀, 285 mEq. °/₀₀). Il n'est pas apparu de signes cliniques ni biologiques d'insuffisance pancréatique. Le traitement institué a comporté des aérosols d'acétyl-cystéïne. Il faut noter que durant les 2 premiers mois du traitement l'amélioration de l'état respiratoire et la reprise pondérale ont été fonction du nombre d'aérosols quotidiens.
Après 2 ans ½ de traitement, cet enfant âgé de 2 ans 9 mois a comblé son retard pondéral (2 D.S.). La toux est rare et discrète et il n'y a pas de gêne respiratoire. Par contre les signes radiologiques sont restés inchangés.

oOo

OBSERVATION N° 11

R... Sylvianne, née le 4-3-59.

I - Antécédents.

Née à terme : P.N. 3.160 g.
cri après désobstruction
1er enfant/1
parents en bonne santé.

Première manifestation pathologique

A l'âge de 1 mois ½
Hospitalisée pour épisode bronchitique avec dyspnée de type asthmatiforme
A 6 mois
Respiration bruyante
Crises d'étouffement calmées la nuit
Pendant 1 an
Rien à signaler.
Dès l'âge de 18 mois
épisodes bronchitiques fréquents : 2 à 3 par hiver motivant 3 cures thermales à la Bourboule.
A 5 ans ½
La toux est devenue presque quotidienne, avec expectoration abondante.

II - Bilan pour l'entrée dans le service

le 28-9-64 : Age 5 ans 6 mois
Motif de l'hospitalisation : épisodes bronchitiques fréquents
toux incessante, avec expectoration abondante.

1 - Etat nutritionnel

Poids : 18 kg. (- 0,3 D.S.)
taille : 108 cm. (normal)
développement staturo-pondéral normal pour l'âge.

2 - Etat pulmonaire

Signes cliniques
- toux incessante
- expectoration abondante
- auscultation normale.

Signes radiologiques

- majoration de l'ensemble de la trame pulmonaire à prédominance hilaire et para-hilaire, avec plage d'opacité plus floue comblant le sinus cardiophrénique droit et masquant le contour cardiaque.

3 - Etat digestif

- appétit normal
- selles normales
- aucun retentissement digestif.

4 - Signes associés

- Apyrexie à l'entrée

5 - Signes biologiques

- Test de la sueur : Chlore = 87 mEq. °/oo
  " 112 mEq. °/oo
  " 203 mEq. °/oo

- Hémogramme :
  - G.R. 4.680.000
    G.B. 11.800
    P.N. 67
    Hb 13 g.

III - Pendant le séjour

- Durée : 9 jours
  - La toux est discrète
  - Il n'existe pas de gêne respiratoire.
- Traitement : Furacycline.

IV - Evolution ultérieure

1 - L'enfant est d'abord suivie en consultation externe.
- la toux devient de plus en plus fréquente, quinteuse, monoliforme, sans fièvre
- L'appétit reste bon et l'enfant est très dynamique
- Elle prend du poids normalement.

2 - Nouvelle hospitalisation pour bilan
le 3-2-66. Age 7 ans 1 mois.

Etat nutritionnel :

- poids 21,5 kg. (normal pour la taille)

- Taille 115 cm. (- 0,7 D.S.)

Il n'existe pas d'hypotrophie pondérale.

Etat pulmonaire

Signes cliniques

- toux incessante
- dyspnée d'effort

Signes radiologiques.

Bronchographie lipiodolée droite.

Les bronches du lobe inférieur sont normales

- Les bronches de 3e ordre du territoire lobaire moyen sont irrégulièrement dilatées, moniliformes. Elles sont ramassées les unes contre les autres traduisant une atélectasie.

Etat digestif

- Selles d'aspect normal
- Epreuve au lipiodol : élimination de 1,05 g. de lipiodol dans les urines de 48 heures (normal).
- Poids de selles de 3 jours : 225 g. humidité 85 %
- quantité de lipides : 4,65 g. pour les selles de 3 jours
- Test de Shwachman = Attaque de la gélatine jusqu'à la dilution max. = 1/20.

Bilan biologique :

Tests de la sueur

le 14-2-66 chlore = 45 mEq. °/₀₀ (poids de sueur : 610 mg.)
le 18-2-66 " = 10 mEq. °/₀₀ (le poids de sueur = 370 mg.)
le 22-2-66 " = 92 mEq. °/₀₀ (poids de sueur = 1.110 mg.)

Traitement

- Antibiothérapie = chloramphénicol
- Prednisone = 1 mg./Kg./j.
- Aérosols d'acétyl-cystéine
- dès le 21-2-66
- nombre de séances quotidiennes : 4
- quantité administrée : 2 ml. le 1er jour
  2,5 ml. le 2e jour
  5 ml. le 3e jour
  7,5 ml. le 4e jour

- Durée de chaque séance : 30 minutes.
- dès le 6e jour on passe à 2 aérosols par jour
- physiothérapie respiratoire,
- vitamine D_2

- Evolution

- La dyspnée s'améliore rapidement et la toux régresse plus lentement
- L'enfant fait une rougeole pendant le séjour.
- Elle sort de l'hôpital avec un état pulmonaire
  Stable et un traitement ambulatoire comprenant 2 séances d'aérosols quotidiens d'acétyl-cystéine

V - Etat actuel

L'enfant a été de nouveau hospitalisée en sept. 66 pour une surinfection bronchique.
Elle est âgée de 7 ans ½ et est traitée par les aérosols d'acétyl-cystéine depuis 7 mois

- poids 20 kg. (- 0,3 D.S.)
- taille : 1,19 m. (normal)

Etat pulmonaire :

Clinique :

toux grasse
rythme respiratoire = 32/minute
thorax un peu bombé
auscultation pulmonaire : râles diffus dans les 2 champs pulmonaires
diminution du murmure vésiculaire dans le poumon gauche.
Il faut noter que la maman avait interrompu les séances d'aérosols mal supportées par l'enfant au cours des poussées

Radiologique.
Epaississement des tractus broncho-vasculaires à maximum au voisinage des hiles. Ces tractus denses sont soulignés par de petites opacités lobulaires juxta-bronchiques, en particulier dans les segments postérieurs du lobe supérieur. Le segment axillaire du lobe supérieur gauche de la lingula et le lobe moyen.

- Signes généraux
  Température à 37°5 à l'entrée.

Evolution :

Régression des signes infectieux et amélioration de l'état respiratoire après quelques jours, de traitement antibiotique per os et reprise des aérosols d'acétyl-cystéine (4 séances quotidiennes de 45 minutes chacune avec une ampoule de mucomyst par séance).

Résumé et commentaires

- Fille actuellement âgée de 7 ans $\frac{1}{2}$, présentant une mucoviscidose à manifestations essentiellement pulmonaires. La toux a débuté dans les premiers mois de la vie avec gêne respiratoire, et des épisodes rhino-bronchiques infectieux fréquents. A l'âge de 5 ans la toux est devenue pratiquement quotidienne, avec expectoration abondante.

- Le diagnostic a été établi dans le service à l'âge de 5 ans et demi.

- les tests de la sueur sont inconstamment pathologiques et feront l'objet d'une étude à part.

- Il n'y a aucun retentissement digestif, pas de stéatorrhée et une croissance normale, bien que le test au lipiodol et le test de Shwachman soient un peu perturbés.

La bronchographie lipiodolée montre une dilatation des bronches du lobe moyen droit.

Les aérosols d'acétyl cystéine, commencés le 12-2-66 ont été très efficaces sur la dyspnée et la toux mais celle-ci reprend dès que le nombre d'aérosols est insuffisant.

oOo

OBSERVATION N° 12

V... Véronique, née le 11-2-1964.

I - Antécédents

- Née à terme P.N. : 4.050 g.
- cri après désobstruction
- fratrie : 3e enfant sur 7.

Première manifestation pathologique

- 8 jours après la naissance : vomissements
  - changements de laits fréquents (sein - guigoz - Aleté - Pelargon - Prodiéton).
- A l'âge de 3 mois
  - première bronchite
  - les rhinopharyngites deviennent fréquentes
    - toux intense
    - gêne respiratoire.
- A l'âge de 7 mois
  - toux rebelle, incessante, émétisante
  - dyspnée d'effort - sans fièvre
  - troubles digestifs : selles nombreuses
  - un test de la sueur est demandé par son médecin traitant :

    chlore = 200 mEq. °/₀₀

    Diagnostic : mucoviscidose.

II - Lors de l'admission dans le service

Le 30.9.64. Age : 7 mois ½

Motif : confirmation du diagnostic et conduite thérapeutique.

1 - Etat nutritionnel

- poids 6,500 kg. (- 1,9 D.S.)
- taille 66 cm. (normale)

Importante hypotrophie pondérale.

2 - Etat pulmonaire

Signes cliniques

- toux quinteuse, incessante
- ramenant un mucus filant
- auscultation pulmonaire normale.

Signes radiologiques.

- Transparence pulmonaire sensiblement normale.

3 - Etat digestif

- Appétit modéré
- Selles nombreuses : 4 à 6 par jour, fétides
- Recherche de graisses dans les selles :
  - graisses = 0 acides gras +++
- Test de Shwachman = attaque nulle.

4 - Signes associés.

- Apyrexie
- prélèvement de gorge : Staphylocoque pathogène

5 - Bilan biologique :

- Tests de la sueur :

  Chlore = 97 mEq. °/₀₀

  " = 92 mEq. °/₀₀

- Hémogramme
  - G.R. = 4.130.000

    G.B. = 10.800

    P.N. = 42 %

    HB = 11,9 g.

III - Pendant le séjour à l'Hôpital

- Durée : 45 jours.

- Traitement :
- Dès le 1er jour suivant l'admission :
  - antibiothérapie :

    pénicilline + colimycine I.M.
  - Aérosols de N. acétyl-cystéine

    nombre d'aérosols quotidiens : 2

    quantité administrée à chaque séance 5 ml.
  - Durée de chaque séance : 20 minutes.
  - Physiothérapie respiratoire.
  - Extraits pancréatiqués (COTAZYMENDO)
  - Vitamine D_2
- 2 jours après, on augmente le nombre de séances d'aérosols : 4 par jour.
- Après un mois de traitement
  - la dyspnée et la toux persistent sans amélioration notable.
  - Le poids reste stationnaire.

- Les selles sont toujours nombreuses.

La radiographie pulmonaire objective une importante accentuation du tractus bronchique hilaire et para-hilaire avec hyperclarté parenchymateuse périphérique.

- Après une semaine

de traitement par prednisone 2 mg./kg./j. + chloramphénicol. On ne note aucune amélioration.

- Le 3 novembre 64 (34eme jour)

on augmente le nombre d'aérosols quotidiens : 6

- Le lendemain, (35e jour)
  - l'enfant est moins dyspnéique
  - la toux régresse
  - la reprise pondérale s'amorce.

L'état clinique s'améliore dès lors rapidement, illustré par une courbe de poids régulière. Sortie le 11 novembre 64.

- après un séjour de un mois et demi
- poids : 6.550 g. (+ 50 g.). Elle a pris 200 grammes durant les 9 derniers jours de son hospitalisation.

Traitement ambulatoire prescrit :

- Aérosols d'acétyl-cystéine : 6 séances quotidiennes de 30 minutes nebulisant 5 ml. par séance.
- Physiothérapie respiratoire
- Antibiotiques pendant quelques jours (chloramphénicol)
- extraits pancréatiques (Cotazym Endo)
- vitamine D. (Stérogyl 4 gouttes par jour).

IV - Etat Actuel

En octobre 1966
Age 2 ans 8 mois
Recul 2 ans 1 mois

1 - Etat nutritionnel

- poids 14 kg. (normal)
- taille 90 cm. (normal)

A rattrapé son retard pondéral (+ 1,9 D.S. en 2 ans)
Très bonne trophicité.

2 - Etat pulmonaire

Signes cliniques :

- toux moins fréquente
- pas de dyspnée

Signes radiologiques

inchangés : accentuation des tractus bronchiques sous hilaires des 2 côtés.

3 - Etat digestif

- nettement amélioré : le nombre (1 à 2) et l'aspect des selles est normal.
- Pas d'hépatomégalie.

Traitement actuel : 4 séances d'aérosols d'acétyl cystéine.

- Pénicilline V : 200.000 unités par jour.

Résumé et commentaires.

- Diagnostic de mucoviscidose établi à l'âge de 7 mois $\frac{1}{2}$ sur :
  - les troubles respiratoires apparus dès le 3e mois de la vie : bronchites et rhino-pharyngites fréquentes, toux devenant chronique avec dyspnée d'effort.
  - Une hypotrophie pondérale importante (- 1,9 D.S.)
  - des selles nombreuses et mal moulées. Les examens biologiques ont confirmé l'insuffisance pancréatique.
  - Les tests de la sueur = 200 mEq. °/oo 97 et 82 mEq. °/oo. Un traitement associant au début une antibiothérapie à large spectre (pénicilline colimycine puis chloramphéniçol), la prednisone, les extraits pancréatiques et surtout les aérosols d'acétylcystéine n'entraîne aucune amélioration de la dyspnée et une absence de prise de poids. L'augmentation du nombre de séances d'aérosols (6 par jour au lieu de 4) a été très rapidement suivie d'une amélioration tant respiratoire que trophique avec nette augmentation pondérale.

Après 2 ans de traitement, cette enfant a une trophicité tout-à-fait normale et n'a pas de dyspnée. La toux est discrète.

oOo

OBSERVATION N° 13

H... Roland, né le 7-9-62.

I - Antécédents

- Né à terme : P.N. : 3.600 g.
- 3e enfant/4
  - 4 frères et soeurs en bonne santé (dont 2 jumeaux).

Première manifestation pathologique

- Au cours des 2 premières années :
  - Infections rhino-pharyngées et otites fréquentes motivant une adénoïdectomie à l'âge de 2 ans.
  - Selles nombreuses et volumineuses.
- Hospitalisation à l'âge de 29 mois.
  - pour hypotrophie importante
  - difficultés respiratoires
  - hémogramme :

    G.R. : 4.100.000
    G.B. : 9.200
    V.G. : 0,96

  - Protidémie = 79 g. °/oo
  - Test de la sueur : 119 mEq. °/oo.

Diagnostic = mucoviscidose.

II - Lors de l'admission dans le service

le 22 mars 65 : Age : 2 ans 6 mois.

Motif : confirmation de diagnostic et conduite thérapeutique.

1 - Etat nutritionnel :

- poids : 9.300 g. (- 3 D.S.)
- taille : 85 cm. (- 1,1 D.S.)

Hypotrophie staturale mais surtout pondérale très importante.

2 - Etat pulmonaire

- Signes cliniques :
  - toux grasse
  - polypnée intense
  - cyanose péri-buccale
  - rhinorrhée purulente
  - auscultation : sous crépitants dans les 2 sommets pulmonaires.

- Signes radiologiques
  - importante accentuation des tractus bronchiques à maximum péri-hilaire. Cet épaississement est très irrégulier et comporte de multiples opacités péri-bronchiques dans les régions voisines des hiles. En périphérie : hyperclarté diffuse.

3 - Etat digestif

- Selles nombreuses : 3 à 5 par jour, étendues.
- test de Shwachman :
  Attaque de la gélatine jusqu'à la dilution max. = $\frac{1}{2}$
- Dosage pondéral des graisses : 6,4 g. par 24 heures.
- Epreuve au lipiodol :
  pas de traces d'iode dans les urines après 24 et 48 heures.
- Epreuve au D.-xylose Elimination urinaire de 48 % de la dose ingérée, lors des 2 premières mictions.
- Etude radiologique du grêle par transit.
  La tonicité et la motricité intestinale ne sont pas modifiées ; elles sont normales

4 - Signes associés

- apyrexie
- important hippocratisme digital
- strabisme convergent.

5 - Bilan biologique

- Tests de la sueur : Chlore : 102 mEq. °/₀₀
- hémogramme :
  G.R. 4.450.000
  G.B. 14.000
  P.N. 60 %
- Calcémie : 74 mg. °/₀₀
- Phosphorémie 50 mg. °/₀₀
- Phosphatase alcaline : 4 U.B.

III - Pendant le séjour hospitalier

- Durée : 65 jours
- Traitement :
  - antibiothérapie : tétracycline

- Aérosols d'acétylcystéine
  - nombre de séances quotidiennes = 6
  - quantité de produit administrée par séance = 5 ml.
  - durée de chaque séance : 30 minutes
- Physiothérapie respiratoire
- Extraits pancréatiques (Cotazymendo)
- vitamine D_2.

- Evolution :

Pendant son séjour l'enfant a la rougeole.

Après un mois de traitement :

- Evolution très favorable :
- toux nettement moins fréquente et moins pénible.
- Respiration beaucoup plus facile
- prise pondérale : + 1.300 g.
- Les selles restent volumineuses.

- On arrête alors l'antibiothérapie
- On diminue le nombre de séances, d'aérosols (4 séances par jour).

- Sortie le 27.5.65.

- Poids 11,6 Kg. (+ 2,3 kg. en 2 mois)

IV - Etat Actuel

- Nouvelle hospitalisation pour bilan
  En octobre 66 : Age : 4 ans $\frac{1}{2}$
- Recul de traitement : 19 mois.

1 - Etat nutritionnel

- poids 13 kg. (- 2 D.S.)
- Taille : 97 cm. (- 1,2 D.S.)

L'enfant a rattrapé une partie de son retard pondéral (+ 1 D.S.) mais reste très hypotrophique, chétif. Les membres sont grêles contrastant avec un abdomen distendu.

2 - Etat pulmonaire

Signes cliniques :

- un essai de diminution du nombre d'aérosols après un an de traitement a entraîné une reprise de la toux accompagnée de vomissements

- Actuellement l'état respiratoire est stable, petite dyspnée d'effort.
  Toux rare.

Signes radiologiques

- Epaississement des tractus bronchiques maximum des lésions au niveau du lobe moyen. Images radiologiques inchangées.

3 - Etat digestif

- Bon appétit
- selles : 1 à 2 par jour mais très volumineuses et fétides, malgré plusieurs essais successifs de
  - différents extraits pancréatiques.
  - test de Shwachman :
    attaque de la gélatine jusqu'à la dilution max. 1/20
  - Dosage pondéral des graisses dans les selles de 24 heures :
    - poids de selles : 31 g.
    - humidité : 85 %
    - graisses : 3,3 g.

4 - Bilan biologique

- test de la sueur
  chlore = 127 mEq. °/°°

5 - Traitement actuel :

- antibiothérapie : oléandomycine 15 jours par mois
- aérosols d'acétyl cystéine 4 séances par jour
- physiothérapie respiratoire.

Résumé et commentaires

Diagnostic de mucoviscidose, établi chez un garçon alors âgé de 30 mois sur l'association

- d'infections respiratoires fréquentes, avec installation progressive de signes d'insuffisance respiratoire chroniques : dyspnée d'effort, hippocratisme digital, cyanose péri-buccale et toux fréquente.
- d'une importante hypotrophie pondérale.

- De signes d'insuffisance pancréatique : nombre et aspect des selles, confirmation biologique.
- Les tests de la sueur pratiqués entérinent ce diagnostic
- Le traitement associant au début une antibiothérapie (tétracycline), 6 séances d'aérosols d'acétyl cystéine par jour, l'opothérapie pancréatique et la vitaminothérapie D a amené une nette amélioration de l'état général illustrée par une régression de la dyspnée et une bonne prise pondérale dès la fin du premier mois.

Après un an de traitement les troubles respiratoires ont transitoirement été aggravés et la courbe pondérale est restée stationnaire dès que l'on a essayé de diminuer le nombre de séances quotidien d'aérosols.

Actuellement l'enfant âgé de 4 ans $\frac{1}{2}$ et traité depuis 19 mois a rattrapé une partie de son retard pondéral et son état clinique est stable avec 4 séances quotidiennes d'aérosols de mucomyst. L'aspect des selles n'a pas été amélioré par des divers extraits pancréatiques essayés.

oOo

OBSERVATION N° 14

C... Marie Joseph, née le 27.6.62.

I - Antécédents

Prématurée P.N. 1.400 g.

Césarienne.

En couveuse pendant 3 mois. Poids de sortie 3.000 g.

Fratrie : 5e enfant

4 frères et une soeur (dont 2 jumeaux) en bonne santé

Parents en bonne santé.

Première manifestation pathologique

A l'âge de 18 mois :

- coqueluche

jusqu'à l'âge de 30 mois

- aucun symptôme ni respiratoire ni digestif.

A l'âge de 30 mois : hospitalisation pour épisode broncho-pulmonaire aigu.

- fièvre élevée
- toux intense
- dyspnée très importante
- cyanose péri-buccale
- thorax un peu bombé
- plusieurs foyers de râles à prédominance droite à l'auscultation.
- radiographies pulmonaires : zones de densification parenchymateuse du lobe moyen droit et de la région péri-hilaire gauche.

Pronostic réservé pendant quelques jours. Traitement institué : hémisuccinate de chloramphénicol + hémisuccinate de méthyldeltahydrocortisone puis prednisone + chloramphénicol + oxacilline.

Evolution : amélioration après 15 jours de traitement. Mais il persiste :

- une légère dyspnée
- un grésillement laryngé
- des images radiologiques.

On envisage à ce moment la possibilité d'une mucoviscidose en raison du tableau clinique. Cette hypothèse est d'abord écartée devant l'absence d'antécédent pulmonaire et une hypotrophie pouvant être imputable à la prématurité. Toutefois, l'enfant est réhospitalisé 8 jours après sa sortie et un bilan est fait :

- Test de la sueur : chlore = 90 mEq./l.
  " = 150 mEq./l.
- Radiographies pulmonaires : images pulmonaires sensiblement normales.

Traitement prescrit : Bristopen pendant 15 jours.

- Nouvelle hospitalisation

A l'âge de 3 ans
pour toux quinteuse, asphyxiante
expectoration abondante
râles bronchiques disséminés dans les 2 champs pulmonaires.
anorexie
selles normales.

L'enfant est alors transférée dans le service du docteur Grenet.

II - Etat à l'entrée dans le service

le 14.6.65. Age : 3 ans.

1 - Etat nutritionnel

- poids 11,6 kg. (- 1,7 D.S.)
- taille 91 cm. (normale)
  hypotrophie pondérale importante.

2 - Etat pulmonaire

Signes cliniques
- toux quinteuse très fréquente
- expectoration abondante
- râles bronchiques dans les 2 champs pulmonaires

Signes radiographiques :
- plage d'opacité en foyer, masquant le bord droit du coeur et occupant de ce fait, le lobe moyen. Les tractus broncho-vasculaires juxta-hilaires sont peu épaissis.

3 - Etat digestif

Anorexie
Selles d'aspect de volume normal
Pas d'hépatomégalie
Test de Shwachman : attaque de la gélatine jusqu'à la dilution max. 1/500.
Pas de stéatorrhée (graisses fécales = +)

Epreuve au lipiodol : élimination urinaire en 24 heures = 0,10 g. soit 25 % de la quantité ingérée.

- Test au D.-xylose :

élimination urinaire : 16 % (1er échantillon)
+ 10 % (2e échantillon)

4 - Signes associés :

- température 36°8
- légère cyanose au niveau des ongles
- absence d'hippocratisme digital
- diastasis des droits de l'abdomen.

5 - Bilan Biologique

- Test de la sueur : chlore : 18 mEq. °/oo
" 34 mEq. °/oo
" 30 mEq. °/oo
- Hémogramme
  - G.R. : 4.510.000/mm3
  G.B. 14.400/mm3
  P.N. 48 %
- Vitesse de sédimentation : 5 - 15.

III - Evolution pendant le séjour à l'hôpital

- Durée : 45 jours
- Les signes respiratoires ont régressé après 3 semaines de traitement par l'antibiothérapie (oléandomycine) associée à la prednisone (1 mg./Kg./jour).
  L'enfant reste apyrétique et prend régulièrement du poids.
- Bronchographie lipiodolée droite

Les bronches correspondant au territoire lobaire supérieur sont normales en totalité.
Les bronches distales du territoire lobaires inférieur présentent des dilatations cylindriques, avec par endroit des inégalités de calibre traduisant une infiltration ou un oedème de la paroi bronchique. Les bronches du territoire lobaire moyen sont ramassées les unes contre les autres, opacifiées d'une façon irrégulière.

Les tests de la sueur infirmant le diagnostic primitivement établi de mucoviscidose, on considère cette enfant comme étant atteinte d'une dilatation des bronches post-coquelucheuse et on l'envoie passer quelques mois dans le midi de la France (San Salvadour).

IV - Etat Actuel

- En juin 66 : Age : 4 ans.

Réhospitalisation pour bilan.

- Plusieurs rhinopharyngites et angines ont nécessité une antibiothérapie pratiquement continue pendant l'hiver.
- Prise de poids de 1.200 g.

1 - Etat nutritionnel

- Poids : 13,3 Kg. (- 0,8 D.S.)
- taille : 98 cm. (- 0,5 D.S.)

L'enfant a pris 1.200 g. et 7 cm. en 10 mois.

2 - Etat pulmonaire

Signes cliniques :

- toux rare dans la journée
- submatité de la base gauche
- nombreux râles humides dans le champ pulmonaire droit.

Signes radiologiques

Persistance d'une opacité rétractile du lobe moyen. On note aussi quelques travées denses au niveau du segment antérieur du lobe inférieur. I.T.N. par ailleurs.

2e bronchographie lipiodolée droite

- Bronches du lobe supérieur normales.

Bronches du lobe inférieur normales également à l'exclusion du territoire segmentaire antérieur dont le calibre reste normal, mais qui s'est déplacé pour suivre le mouvement de rétraction du lobe moyen.
Les bronches du lobe moyen sont resserrées les unes contre les autres et dilatées dès leur origine ; elles sont incomplètement opacifiées.

3 - Bilan biologique

- Test de la sueur : 92 mEq. °/oo
- hémogramme :

G.R. : 4.240.000
G.B. : 10.800
P.N. : 35 %
Hb : 13 g.

- Vitesse de sédimentation : 5-11.

Le diagnostic de mucoviscidose d'abord établi puis écarté sur la foi des tests de la sueur normaux est alors confirmé.

L'enfant est mis sous traitement par :

- aérosols d'acétyl cystéine
  - 3 séances par jour
  - 5 ml. par séance
  - 20 minutes par séance.
- Physiothérapie respiratoire.

Nous ne possédons pas un recul suffisant pour faire état de résultats valables.

Résumé et commentaires

Le diagnostic de fibrose kystique du pancréas établi chez cette fille actuellement âgée de 4 ans sur l'association :

- de troubles respiratoires chroniques depuis l'âge de 18 mois (toux et expectoration abondante)
- d'une hypotrophie modérée,
- sans insuffisance pancréatique décelable
- des tests de la sueur pathologiques.

A dans un deuxième temps été écarté, les tests de la sueur ultérieurement pratiqués s'étant révélés normaux. On s'est alors orienté vers le diagnostic de dilatation des bronches post-coquelucheuse d'autant que la bronchographie lipiodolée avait confirmé l'existence de bronchectasies, mais après un séjour de 10 mois en climat sec et chaud, l'enfant est réhospitalisée pour bilan. Le test de la sueur pratiqué est de nouveau pathologique et l'enfant est considérée comme atteinte de mucoviscidose à manifestation essentiellement respiratoire. Un traitement par les aérosols d'acétyl cystéine est institué mais nous manquons de recul pour en donner des résultats valables.

oOo

OBSERVATION N° 15

M... Régis, né le 1.8.65.

I - Antécédents

- Né à terme P.N. : 3.530 g.
- 1er enfant
- Parents en bonne santé.

Première manifestation pathologique

- Le lendemain de sa naissance :
  - dyspnée
  - radiographie : gros thymus
- Les jours suivants :
  - toux quinteuse, opiniâtre de plus en plus fréquente,
  - dyspnée
  - apyrexie
  - bonne courbe de poids.

II - Etat à l'entrée dans le service

- Le 29.10.66 à l'âge de 29 jours.

1 - Etat nutritionnel

- Poids 3.600 g. (- 1, D.S.)
- taille : 52 cm. (- 1 D.S.)

2 - Etat pulmonaire

- Signes cliniques :
  - polypnée intense
  - toux moniliforme, improductive
  - cyanose discrète péri-buccale et unguéale
  - mousse au niveau des commissures labiales
  - auscultations : rales crépitants très fins,
  - dans les 2 champs pulmonaires, sans signe en foyer.
- Signes radiologiques
  - opacité rétractile occupant la totalité du lobe supérieur droit, attraction du médiastin vers la droite. En superposition avec cette image existe un volumineux thymus.
  - Emphysème diffus des 2 champs pulmonaires.

3 - Etat digestif.

- appétit normal.
- Vomissements alimentaires et glaireux au cours des quintes de toux
- selles d'aspect normal
- pouvoir trypsique des selles : attaque jusqu'à la dilution max. = 1/5.
- test d'iodurie provoquée = traces d'iodes dans les urines 8 heures après l'ingestion.
- Dosage pondéral des graisses :
  - 1,38 g. de selles fraîches 1,39 % de graisses ; humidité 65 %.

4 - Signes associés

- apyrexie
- teint grisâtre

5 - Bilan biologique

- Tests de la sueur : chlore = 130 mEq. °/₀₀ (1,048 g.)
  = 101 " "
- Hémogramme = 4.755.000 G.R.
  G.B. 24.800 62 % P.N. Hb 10,8 g.

III - Pendant le séjour hospitalier

- Durée : 3 mois.

1 - Pendant les 18 premiers jours.

- L'enfant est traité d'abord par :
  - antibiothérapie par voie veineuse (pénicilline + Flabelline + Solnicol)
  - Oxygénothérapie
  - Digitaline
- Au bout d'une semaine :
  - Son état général s'est nettement amélioré
  - il reste apyrétique
  - il prend bien ses repas mais
  - il les vomit au cours de quintes de toux
  - son poids reste stationnaire.

2 - Le 12e jour, le diagnostic de mucoviscidose étant confirmé, on modifie son traitement :

- Aérosols d'acétyl cystéine + néomycine
  - 4 séances quotidiennes
  - 5 ml. par séance
  - 20 minutes par séance.

- Antibiotiques (Pyostacine + Pénicilline puis Chloramphénicol)
- Physiothérapie respiratoire
- Extraits pancréatiques (Pancreanne)
- Vitamine D_2.

3 - Le 21e jour, soit 3 jours après le début des aérosols

- exacerbation de la toux
- amaigrissement (- 200 g)

On diminue alors le nombre de séances (2 par jour) et la quantité administrée (2,5 ml par séance) pour réaugmenter progressivement ensuite.

- Evolution favorable avec 5 séances.

- régression de la dyspnée et de la toux
- pas de modification des signes radiologiques
- la courbe de poids devient régulièrement ascendante au 2e mois du traitement.

IV - Etat actuel

En octobre 66 âge 12 mois $\frac{1}{2}$
Recul : 11 mois $\frac{1}{2}$

L'enfant a fait 4 brefs séjours hospitaliers pour épisodes infectieux respiratoires.

1 - Etat nutritionnel

- Poids : 8,4 kg (- normal pour la taille)
- Taille : 69 cm (- 1,8 D S)

Hypotrophie staturale modérée
Bon aspect général.

2 - Etat pulmonaire

- Signes cliniques

  - Toux discrète
  - Pas de dyspnée
  - Auscultation : rales fins au niveau des 2 bases pulmonaires.

- Signes radiologiques

- L'image pulmonaire ne s'est pas modifiée :

Persistance d'une accentuation des tractus bronchiques au voisinage des hiles, avec hyperclarté diffuse en périphérie.

On retrouve comme précedemment l'opacité hilaire et supra hilaire gauche.

3 - Etat digestif

- Appétit normal
- Selles d'aspect et en nombre normal.

4 - Bilan biologique

- Test de la sueur : Chlore = 92 mEq °/$_{oo}$

Traitement poursuivi

- 4 aérosols par jour d'Acétylcystéïne
- extraits pancréatiques (Pancreanne)
- vitamine D_2.

RESUME et COMMENTAIRES.

- Enfant actuellement âgé de 13 mois qui a été hospitalisé dans le service à l'âge de un mois pour un épisode infectieux respiratoire sévère, altération de l'état général, dyspnée et toux intenses.

Les signes respiratoires sont survenus très tôt chez cet enfant, mais n'étaient pas associés à des signes cliniques d'insuffisance pancréatique et l'hypotrophie pondérale était modérée. Le bilan biologique a confirmé le diagnostic de mucoviscidose (tests de la sueur : 130 mEq °/$_{oo}$) et une insuffisance pancréatique modérée.

Après un an de traitement par les aérosols, année émaillée par plusieurs épisodes bronchiques et de la sphère O.R.L., l'enfant est dans un état pulmonaire satisfaisant et a une trophicité normale.

OBSERVATION N° 16

D... Françoise née le 13.7.64.

I - Antécédents

- Née à terme P.N. : 3 400 g
- 1ère enfant/1
- Parents en bonne santé.

Première manifestation pathologique

Dès le 5e jour de la vie

- Diarrhée jaune d'or.

A 6 mois

- Poids : 6 250 g
- Selles nombreuses, abondantes, fétides.

A 7 mois

- Premiers troubles respiratoires : rhinobronchite
  - . Toux
  - . Dyspnée
  - . Température 38°5

Disparition des signes infectieux après traitement antibiotique, mais

- . la toux persiste
- . les selles restent anormales.
- . L'hypotrophie s'accentue : à 12 mois Poids = 7,5 kg

A 13 mois

2 tests de la sueur auraient été positifs.

II - Lors de l'admission dans le service

Le 7.12.65. Age : 17 mois
Motif : nouvel épisode infectieux respiratoire.

1 - Etat nutritionnel

- Poids 8,2 kg (- 2,5 D S)

- Taille 77 cm (- 0,4 D S)

Importante hypotrophie pondérale

L'enfant ne tient pas debout toute seule.

La fontanelle antérieure n'est pas fermée

Pas de signes cliniques ni radiologiques de rachitisme.

2 - Etat pulmonaire

Clinique

- Toux quinteuse, sèche
- Pas de dyspnée
- Auscultation : râles fins disséminés dans les 2 champs pulmonaires.

Radiologique :

Image thoracique normale.

3 - Etat digestif

- Appétit normal
- Selles mal moulées, pateuses, très abondantes
- Prolapsus rectaux fréquents
- Recherche d'une stéatorrhée :
  - Poids de selles de 3 jours : 150 g
  - Humidité 70 %
  - Lipides = 10,2 g pour 100 g de selles.
- Test de Shwachman =
  attaque de la gélatine jusqu'à la dilution max. = $\frac{1}{100}$
- épreuve au lipiodol :

  traces d'iode dans les 2 premiers prélèvements d'urine.
- épreuve aux savons iodés :

  élimination de 1 g en 24 heures.

4 - Signes associés

- Apyrexie à l'entrée.

IV - Etat actuel

En novembre 66 Age 2 ans 3 mois

Recul : 11 mois.

1 - Etat nutritionnel

- Poids 9.400 g (- 2,5 D S)
- Taille 85 cm (normale)

Il n'y a pas eu d'amélioration de l'hypotrophie pondérale.

2 - Etat pulmonaire

Clinique

- Pas de signes fonctionnels
- Auscultation pulmonaire normale.

Radiologique

- Image thoracique normale

4 - Etat digestif

- L'aspect des selles a été nettement amélioré depuis le changement d'extrait pancréatique.
- Une seule selle par jour
- Un seul prolapsus rectal

5 - Traitement actuel

- 2 aérosols d'acétyl cystéïne
- Extrait pancréatique Eurorga
- Vitamine D_2

RESUME et COMMENTAIRES

Fille actuellement âgée de 2 ans 3 mois, qui est suivie dans le service depuis l'âge de 17 mois.

Le diagnostic de mucoviscidose a été évoqué devant

- des troubles digestifs qui sont au premier plan de la symptomatologie
- une hypotrophie pondérale importante

5 - Bilan biologique

Test de la sueur : Chlore = 118 mEq °/oo (Poids de sueur = 1 217 mg)

- Hémogramme

G.R.	3 740.000
G.B.	4.300
P.N.	34 %
H.b.	12,75 g

III - Pendant le séjour hospitalier

Durée = 11 jours

Traitement :

. Aérosols d'acétyl cystéine

1 séance par jour
5 ml par séance
20 minutes par séance

. Physiothérapie respiratoire
. Antibiotiques per os : Tétracycline
. Extraits pancréatiques.

Evolution

- Les premiers jours :

Les aérosols sont bien supportés - la toux est discrète mais l'enfant sort de l'hôpital sans que la courbe pondérale ait ébauché d'ascension (Poids de sortie : 7 950 g soit - 250 g).

- Ultérieurement :

L'enfant est régulièrement suivie en consultation.
L'hypotrophie reste constante
malgré un bon appétit
Il n'existe pas de gêne respiratoire ni de toux.
L'aspect des selles est irrégulier : leur nombre varie de 2 à 5 ou 6 et s'accompagne de prolapsus.

En octobre 66 on change d'extrait pancréatique : essai de pancréas Lyophylisé Eurorga.

- des troubles respiratoires apparus vers l'âge de 7 mois sous forme de toux persistant anormalement après un épisode rhinopharyngé, mais les signes respiratoires sont mineurs.

Après 11 mois de traitement associant aérosols de N. Acétyl cystéine et extraits pancréatiques, l'état respiratoire est bon mais l'hypotrophie persiste inchangée alors que l'état des selles semble avoir été amélioré par l'essai d'un nouvel extrait pancréatique, mais nous manquons de recul pour en donner une appréciation valable.

III - ETUDE DES MANIFESTATIONS CLINIQUES

A - ETUDE ANALYTIQUE DE NOS OBSERVATIONS

Nous avons essayé de comparer les résultats thérapeutiques obtenus avant 1964 période où le traitement n'a pas comporté d'aérosols d'acétylcystéine dans le traitement des manifestations respiratoires et après 1964 où ces dernières ont été traitées par les nébulisations.

1 - Avant 1964

- Un malade n'ayant pas de troubles respiratoires a bénéficié du seul traitement par les extraits pancréatiques. Actuellement âgé de 11 ans, il est suivi depuis bientôt 7 ans. Ses troubles digestifs ont débuté à la fin de la première année. Il a comblé une partie de son retard pondéral et a un poids en rapport avec sa petite taille (- 1,7 D.S.) (Cf. tableau n° 1)

- 6 malades ont eu, au contraire, des manifestations broncho-pulmonaires graves, ayant débuté tôt entre 1 et 4 mois (moyenne 3 mois). Tous présentaient à leur arrivée, un tableau d'infection respiratoire sévère, des symptômes fonctionnels majeurs, avec, dans plusieurs cas des signes de défaillance cardiaque droite et une hypotrophie variable, sauf dans un cas. 4 d'entre eux avaient des signes cliniques et biologiques d'insuffisance pancréatique et 3 ont reçu des extraits pancréatiques.

Ces 6 enfants ont été traités par une antibiothérapie polyvalente, avec des posologies élevées, et le traitement a été réajusté dans 3 cas en fonction de l'analyse de la flore trouvée dans le mucus bronchique et des données de l'antibiogramme. Il a trouvé 3 fois du bacille pyocyanique associé 2 fois à du staphylocoque pathogène.

Sur ces 5 enfants, hospitalisés à un âge variant de 2 mois à 5 ans 2 mois (moyenne 20 mois)

- 4 sont décédés moins de 4 mois après leur première admission à l'hôpital. L'un d'entre eux était également atteint d'hydrocéphalie et a été trouvé mort dans son lit par la famille à qui il avait été rendu quelques jours auparavant dans un état clinique satisfaisant.

- 1 est décédé 7 mois après sa sortie à l'âge de 13 mois. Pour 2 de ces enfants, le diagnostic a été établi par l'autopsie.
Pour 3 autres il avait été formulé avant l'admission à l'hôpital (tests de la sueur positifs). Les 2 autres ayant été diagnostiqués pendant leur séjour dans le service.

A part un enfant à qui on a administré des aérosols de sérum physiologique (observation n° 3) et un à qui on avait entrepris de faire des aérosols d'alphachymotrypsine 3 jours avant son décès, aucun de ces enfants n'a été traité par des aérosols de médicament fluidifiant les mucosités bronchiques.

Dans ce groupe de 6 malades atteints de signes respiratoires majeurs, la mortalité est lourde (5 sur 6) (Tableau n° 2)

2 - Depuis 1964

Les 9 enfants hospitalisés ont tous présenté des manifestations respiratoires plus ou moins sévères ayant débuté tôt, entre 2 jours et 22 mois (moyenne 4 mois). Tous étaient infectés.

6 d'entre eux avaient des anomalies des selles ou des signes biologiques d'insuffisance pancréatique, et ont reçu des extraits pancréatiques. Tous présentaient une hypotrophie pondérale variant de - 0,3 D.S. à - 2,5 D.S. (moyenne = - 1,6 D.S.). Tous ont bénéficié, en plus du traitement antibiotique, de la thérapeutique par aérosols d'acétyl-cystéine administrée uniquement en séances diurnes. Chaque séance, en moyenne au nombre de 4 à 6 par jour suivant la gravité des troubles, n'a pas dépassé 30 minutes.

Sur ces 9 enfants hospitalisés à un âge variant de un mois à 5 ans $\frac{1}{2}$ (moyenne 19 mois $\frac{1}{2}$) et dont nous possèdons actuellement un recul d'observations et de traitement allant de 11 mois à 2 ans 9 mois (moyenne 22 mois, l'enfant décédé excepté) :

- un seul enfant est mort (observation n° 9) un an après son séjour initial dans le service ; sans que nous n'ayions pu le revoir.

A sa sortie, son état clinique était très satisfaisant et la thérapeutique par les aérosols avait suscité de grands espoirs chez cet enfant entré moribond dans le service.

- Tous les autres enfants (8) ont été régulièrement suivis, mènent actuellement une vie pratiquement normale, et poursuivent à domicile le traitement entrepris à l'hôpital.

Aucun d'entre eux n'a eu d'autre aérosol que l'acétylcystéine, et toujours dans les mêmes conditions d'administration, c'est-à-dire en plusieurs séances diurnes de 30 minutes. Une courte séance de physiothérapie respiratoire est effectuée une à deux fois par jour rarement par un kinésithérapeute, le plus souvent par un membre de la famille préalablement éduqué.

Sur ces 8 enfants survivants, 5 ont retrouvé un poids normal, 2 ont comblé une partie de leur retard staturo-pondéral et 1 a gardé un retard identique.

Bien que le nombre de malades traités soit encore restreint, la comparaison du devenir de ces 2 groupes d'enfants est suffisamment éloquente pour nour incliner à un certain optimisme quant aux progrès thérapeutiques réalisés.

TABLEAU N° 1

	AGE D'APPARITION des PREMIERS TROUBLES	DATE D'HOSPITALISATION dans le SERVICE	AGE 1ère HOSP.	POIDS lors de la 1ère HOSPITALIS. (en Kg.)	DEVIATION STANDARD PAR RAPPORT à l'AGE	AGE LORS de la DERNIERE CONSULTATION	POIDS lors de la dernière cons. (en Kg.)	DEVIATION STANDARD par rapport à l'AGE	RECUL d'OBSERV.
1	14 mois	Fév. 60	4_A 3/12	12,6	- 2,4	11_A	24	- 1,7	6_A 9/12
2	1 mois	oct. 61	4 mois	4,6	- 2,4	décédé 4 jours après hospitalisation			
3	2 m.	mai 62	5_A 3/12	16,8	- 0,8	décédé 3 mois ½ après hospitalisation			
4	6 m.	mai 62	3_A 4/12	14,2	Nl.	3_A 10/12			
5	2 m.	avril 63	2 mois	2,75	- 1	décédé 3 semaines après hospitalisation			
6	4 m.	juin 63	10 mois	6,9	- 1,9	décédé 2 mois après hospitalisation			
7	1 m.	sept. 63	5 mois	3,65	- 4	décédé 7 mois après hospitalisation			
8	6 m.	janv. 64	7 m. ½	7 Kg.	- 0,9	3_A 6/12	15	Nl.	2_A 9/12
9	1 m.	mars 64	7 m. ½	7,2	- 1,1	décédé 1 an après hospitalisation			
10	10 j.	avril 64	2 mois	3,7	- 2	2_A 9/12	13,4	Nl.	2_A 7/12
11	1 m. ½	sept. 64	5_A 6/12	18	- 0,3	7_A 8/12	21,8	- 0,3	2_A
12	8 j.	sept. 64	7 m. ½	6,5	- 1,9	2_A 8/12	14	Nl.	2_A 6/12
13	12 m.	mars 65	2_A 6/12	9,3	- 3	4_A 1/12	13	- 2	1_A 5/12
14	22 m.	juin 65	3_A	11,6	- 1,7	4_A 5/12	13,2	- 0,7	1_A 5/12
15	2 j.	oct. 65	1 mois	3,6	- 1,2	12 mois ½	8,4	- 1,2	11 mois ½
16	2 j.	déc. 65	17 mois	8,2	- 2,5	2_A 3/12	9,4	- 2,5	11 mois

Tableau indiquant l'âge d'apparition des premiers symptômes et la date de 1ère hospitalisation, le recul d'observation et les poids au début du traitement et actuellement (les poids sont calculés par rapport à l'âge de l'enfant).

TABLEAU N° 2

N° D'OBSERVATION	TR. RESP.	INS^{ce} PANCREAT. CLINIQUE.	INS^{ce} PANCREAT. BIOLOGIQUE	POIDS AVANT par rapport à l'AGE	POIDS ACTUEL. par rapport à l'AGE	TRAITt. par acétylcyst.	NOMBRE QUOTIDIEN D'AEROSOLS	DUREE de l'observat.
1	0	+++	——	- 2,4	- 1,7	0	+	6_A 9/12
2	+++	+++	VERIFICATION ANATOMIQUE	- 2,4	——	0	0	X
3	+++	++	++	- 0,8	——	0	+	X
4	++	+++	+++	Nl.	——	0	+	
5	+++	0	VERIFICATION ANATOMIQUE	- 1	——	0	0	X
6	+++	0	++	- 1,9	——	0	+	X
7	+++	++	++	- 4	——	0	+	X
8	+++	0	0	- 0,9	Nl.	5	0	2_A 9/12
9	+++	0	++	- 1		6	+	X
10	++	0	0	- 2	Nl.	5	+	2_A 7/12
11	+	0	0	- 0,3	Nl.	2	0	2 A
12	+++	+++	+++	- 1,9	Nl.	6	+	2_A 6/12
13	+++	+++	+++	- 3	- 2	6	+	1_A 7/12
14	++	0	0	- 1,7	- 0,7	3	0	2 mois
15	++	0	±+	- 1,2	- 1,2	4	+	11 m. $\frac{1}{2}$
16	+	+++	+	- 2,5	- 2,5	1	+	11 m.

Tableau résumant la nature des symptômes et la thérapeutique instituée.

Le nombre quotidien d'aérosols est celui administré en début de traitement.

[X] = enfants décédés.

B - COMMENTAIRES

Nous allons analyser la symptomatologie de la maladie et les problèmes diagnostiques soulevés dans notre série d'observations, tant sur le plan clinique que biologique.

I - Symptomatologie et problèmes de diagnostic clinique

1 - Manifestations respiratoires (29-42-50-60-61).

1 - Symptomatologie

Le plus souvent, les troubles respiratoires apparaissent les premiers. Ils débutent tôt : entre 2 jours et 10 mois (moyenne 3 mois) chez 14 des 16 enfants de notre série. Dans 2 cas, ils sont apparus plus tard, à 2 ans $\frac{1}{2}$ et 3 ans $\frac{1}{2}$. 8 fois, ils ont précédé les troubles digestifs (Tableau n° 3).

a - La toux fait généralement suite à une rhino-pharyngite en apparence banale, mais qui traîne malgré le traitement. Elle persiste, devient de plus en plus fréquente survenant par accès qui évoquent la coqueluche. En fait, il ne s'agit pas de quintes vraies et la reprise en chant du coq manque en particulier.

b - Souvent, cette toux est sèche, mais elle peut aussi ramener une expectoration visqueuse, collante et peu abondante en général chez l'enfant qui sait cracher.

c - Chez le nourrisson, ces glaires sont parfois éliminées au cours de vomissements alimentaires ou non.

Répessé (50) note dans beaucoup d'observations la survenue de vomissements de temps en temps ce qui parait relativement banal chez ces enfants tousseurs . Dans 8 observations il note des vomissements tenaces, répétés, génant l'alimentation.

Dans 4 de nos observations, les vomissements, apparus très tôt, ont été attribués à une mauvaise adaptation alimentaire et différents laits ont été successivement proposés à l'enfant.

- Un nourrisson a été hospitalisé pour des vomissements en apparence banaux qui s'associaient à une hypotrophie. L'enfant ne toussait pas les premiers jours de l'hospitalisation et lorsque les vomissements réapparurent, ce fut au cours de quintes de toux rapidement suivies d'une gêne respiratoire impressionnante (OBS. n° 5).

L'exploration, abondante indique, que les bronchectasies se sont constituées. Celles-ci peuvent être primitives en apparence car on ne retrouve dans les antécédents de l'enfant que la notion d'épisodes rhino-bronchiques fréquents. Parfois, elles sont attribuées à une coqueluche ancienne. Il est cependant très difficile devant un enfant qui est atteint de mucoviscidose de croire à l'authenticité de la coqueluche initiale alors que les quintes de toux évocatrices sont si fréquentes dans la fibrose. Sur 68 observations analysées par Repessé, le diagnostic initialement porté a été 12 fois celui de coqueluche, 6 fois celui d'asthme et 6 fois celui de D.D.B.

Pour 3 de nos malades le premier diagnostic avait été celui de coqueluche et pour l'un d'eux (obs. n° 14), la présence de bronchectasies et de tests de la sueur tantôt pathologiques, tantôt normaux a rendu le diagnostic délicat.

d - La toux peut d'emblée s'accompagner de gêne respiratoire. En fait, celle-ci apparaît un peu plus tardivement après plusieurs épisodes infectieux rhino-bronchiques.

Ces infections respiratoires se répètant de plus en plus, une adénoïdectomie est souvent décidée mais n'amène aucune amélioration. Chez un nourrisson ou un jeune enfant hypotrophique fréquemment sujet à des infections sinusales, otitiques ou bronchiques, il faut, que cet enfant ait ou non des anomalies des selles, s'assurer par un test de la sueur qu'il est indemne de mucoviscidose.

e - La dyspnée est d'abord intermittente et révélée par l'effort. Elle est souvent étiquetée asthme ou bronchite asthmatiforme car c'est une polypnée de type expiratoire survenant par accès chez un nourrisson le plus souvent apyrétique. (Sur 13 malades hospitalisés dans un tableau d'infection respiratoire de gravité variable, 3 seulement avaient une température supérieure à 38° lors de leur admission). Pour Repessé, l'attention doit être attirée par le fait qu'il s'agirait alors d'un asthme permanent.

- Chez un de nos malades un essai de désensibilisation à la poussière avait même été tenté, sans résultat.

f - Après un certain temps d'évolution, la polypnée devient permanente, s'aggravant à chaque poussée infectieuse. Elle s'accompagne bientôt de signes caractérisant l'insuffisance respiratoire chronique :

- déformation thoracique avec horizontalisation des côtes et bombement du sternum en avant,

- cyanose péri-buccale parfois associée à une marbrure des téguments,

- hippocratisme digital.

g - A un stade plus avancé surviennent des manifestations d'insuffisance cardiaque :

- tachycardie
- hépatomégalie.

Ce gros foie régresse en général après traitement de la défaillance cardiaque droite ce qui le distingue de l'hépatomégalie d'origine stéatosique, autre complication de l'affection.

2 - Les signes physiques

En plus d'une déformation thoracique déjà signalée, la dyspnée entraîne lorsqu'elle est très intense un tirage sus-sternal, sus-claviculaire ou intercostal.

Souvent, l'auscultation pulmonaire est normale au début quand la symptomatologie fonctionnelle est encore peu importante. Ensuite, les signes d'encombrement trachéobronchique , suspectés sur une respiration bruyante, sifflante, sont confirmés par la percussion. L'examen révèle des signes intriqués d'emphysème et de bronchite :

- sonorité accrue, râles fins disséminés ou râles bulleux. Le temps expiratoire, augmenté ajoute à la confusion possible avec un asthme.

- A un certain moment surviennent des complications :

- condensations parenchymateuses révélées par une matité ou une submatité d'une région pulmonaire et silence auscultatoire.

3 - Les signes radiologiques (29 - 60)

Les images thoraciques sont variables. Deux enfants avaient des images pulmonaires normales lors de la première hospitalisation.

Le plus souvent le cliché pulmonaire montre des signes qui sans être spécifiques de l'affection n'en sont pas moins très évocateurs :

- accentuation des tractus broncho-vasculaires hilaires ou para-hilaires, avec hyperclarté diffuse périphérique. Cet épaississement de la trame bronchique crée parfois des opacités véritablement confluentes dans les régions para-cardiaques.

A un stade plus avancé, les images deviennent plus complexes : opacités rétractées de topographie et d'importance variables : lobaires ou segmentaires.

Nous avons été frappés par la persistance de ces images radiologiques sous traitement, alors même que les signes fonctionnels respiratoires s'étaient très amendés.

2 - Les manifestations digestives (2 - 19 - 22)

a - Iléus méconial

Le trouble digestif le plus grave et le plus précoce est l'iléus méconial cause fréquente d'occlusion néo-natale, au pronostic sombre : Nous n'en n'avons aucun cas dans notre série.

b - Caractère anormal des selles

Le caractère anormal des selles est par contre le trouble digestif le plus fréquemment rencontré : 6 fois sur 16, c'est lui qui est apparu avant les manifestations pulmonaires.

Classiquement les selles d'enfants atteints de maladie fibro-kystique du pancréas sont remarquables par leur abondance, leur consistance molle mais compacte, leur aspect hétérogène et leur couleur jaune pâle. Elles ont une très désagréable odeur de poulailler.
Rappelons que chez l'enfant normal, le poids frais de selles émis par jour en fonction de l'âge est, selon Colin et Polonovski (2) :

De 2 à 5 mois	6 à 30 grammes
De 6 mois à 1 an	10 à 40 grammes
De 1 an à 2 ans	15 à 50 grammes
De 3 ans à 5 ans	25 à 70 grammes
De 6 à 15 ans	70 à 120 grammes

et une teneur en eau qui est de 75 à 85 % pour les selles du nourrisson ou du jeune enfant

c - Prolapsus Rectaux

La fréquence d'apparition des prolapsus rectaux chez les enfants atteints de maladie fibro-kystique est diversement appréciée selon les auteurs (13-60).

Ces prolapsus ne sont survenus que chez un seul enfant de notre série. Ils se répétaient après chaque émission de selles avant l'institution du traitement, et les troubles digestifs étaient particulièrement sévères. Actuellement cet enfant a une à deux selles et un prolapsus par jour.

d - Modifications de l'appétit

Classiquement boulimiques, ces enfants, très dyspnéiques sont en fait le plus souvent anorexiques. Ce n'est que lorsque l'état respiratoire se stabilise entre 2 poussées, que l'appétit redevient normal. Hennequet (32) pense que cette anorexie est certainement complexe, mais que sa composante psychique est toujours importante. Cet auteur préconise l'administration dans ces cas, de largactil à doses faibles (0,5 mg./kg.).

3 - L'hypotrophie

L'hypotrophie fait partie, avec les signes respiratoires et les signes d'insuffisance pancréatique, de la triade symptomatique de l'affection dont elle est peut-être le signe le plus constant (50).

Elle porte essentiellement sur le poids de l'enfant mais parfois aussi sur la taille.

Nous avons calculé le retard pondéral par rapport à l'âge des enfants.

Ce retard pondéral est d'environ - 1,4 D.S. pour 6 enfants dont l'âge moyen est 3 ans 10 mois.

Il est de - 1,8 D.S. pour 10 nourrissons dont l'âge moyen est 6 mois $\frac{1}{2}$.

Le retard statural, également évalué par rapport à l'âge est en moyenne de - 0,5 D.S. dans le premier cas, et - 0,9 D.S. dans le second.

4 - Relations entre l'état pulmonaire l'état digestif et la courbe de poids (20 - 21 - 22 - 45 - 58 - 60).

Nous rejoignons l'opinion des auteurs étrangers et français quant à l'évolution de la courbe de poids.

Etudiant la croissance de 50 enfants atteints de fibrose kystique du pancréas, observés et traités pendant une période minimum de 2 ans, Sproul et Huang (58) concluent qu'il n'existe pas de relation entre le degré du déficit pancréatique et le degré du déficit de croissance mais qu'il y a une corrélation significative entre la sévérité de la maladie respiratoire et le déficit de croissance pondérale.

Gilly et ses collaborateurs (20) pensent également que l'amélioration de la courbe pondérale est plus le fait de l'amélioration de la fonction pulmonaire que de l'amélioration de la fonction digestive . Ces auteurs ont mis au point une technique originale de bilans lipidiques et de chromatographie des

graisses dans les selles grâce à laquelle ils concluent que le gain de poids et l'amélioration de l'état nutritionnel sont indépendants des troubles digestifs. Dans leur série de malades (22), 6 nourrissons et enfants ont un coëfficient de digestibilité des graisses qui reste anormal après 9 mois de traitement alors que leur courbe pondérale est satisfaisante.

Dans 6 de nos observations, le profil de la courbe de poids a été sous la dépendance du nombre d'aérosols administré en début de traitement.

- 5 fois (observations n° 8 - 9 - 10 - 13 - 15), les enfants ayant été traités dès le début par 5 ou 6 séances par jour d'aérosols, la polypnée a rapidement régressé et les quintes de toux se sont espacées, mais chaque fois, un essai de diminution du nombre quotidien d'aérosols a entraîné une réapparition rapide de la dyspnée, une exacerbation de la toux mais aussi un plafonnement de la courbe pondérale ou un amaigrissement. Ces signes ont de nouveau régressé mais surtout la courbe de poids est redevenue rapidement ascendante dès qu'on a réaugmenté le nombre quotidien d'aérosols.

Dans un cas (observation n° 12) le nombre d'aérosols ayant été de 4 par jour pendant le premier mois le poids est resté stationnaire malgré une sensible amélioration de l'état respiratoire. Au bout d'un mois, on est passé à 6 séances par jour d'aérosols : la courbe de poids est alors devenue rapidement et régulièrement ascendante.

TABLEAU N° 3

N° de L'OBSERVATION	AGE d'apparition des premiers troubles RESPIRATOIRES	AGE D'APPARITION des premiers troubles digestifs	AGE lors du diagnostic de mucoviscidose	DIAGNOSTIC ANTERIEUREMENT ETABLI
1	———	12 m.	4A 3 m.	diarrhée chronique
2	3 m.	1 m.	4 m. (POST-MORTEM)	Pneumopathie
3	2 m.	5A 2 m.	4A 10 m.	Sinusite allergie respiratoire
4	3A 10 m.	12 m.	12 m.	
5	2 m ½	———	3 m. (POST-MORTEM)	Pneumopathie
6	4 m.	10 m.	4 m.	
7	1 m.	10 j.	4 m.	
8	6 m.	———	7 m. ½	Bronchite ASTHMATIFORME
9	1 m.	6 m.	6 m.	
10	10 j.	———	2 m.	Coqueluche
11	1 m. ½	———	5A 6 m.	Bronchite ASTHMATIFORME.
12	3 m.	7 m.	7 m.	
13	10 m.	10 m.	2A 5 m.	
14	2A 6 m.	1 m. ½	1 m. ½	Coqueluche
15	2 j.	21 j.	29 j.	
16	7 m.	5 j.	13 m.	

Tableau comparatif de l'âge d'apparition des premiers troubles digestifs, respiratoires et l'âge auquel le diagnostic de maladie fibro-kystique a été établi.

IV - ETUDE DES MANIFESTATIONS BIOLOGIQUES

A - EXAMENS BIOLOGIQUES PRATIQUES.

Evoqué par les arguments cliniques et radiographiques, la confirmation du diagnostic de mucoviscidose s'est appuyé sur les tests biologiques suivants :

1 - Le test de la sueur

- Nous détaillerons la méthode de recueil de la sueur préconisée par Lestradet (36), qui a été utilisée pour les 16 malades.

1 - Technique du Recueil

a - Matériel nécessaire

- un papier filtre
- un sachet plastique 9 cm. x 11 cm.
- un rectangle de plastique 15 x 20 cm.
- des doigtiers en baudruche
- une bande de crêpe de 5 cm. de large
- de l'eau distillée,
- une balance de précision.

b - Détails de la technique

- Bien se laver les mains et les sècher. Placer le papier filtre plié en deux dans le sachet de plastique et peser à la balance de précision. Noter le poids en milligrammes et fermer avec deux thrombones.

- Le front est lavé trois fois à l'eau distillée, y compris le rebord du cuir chevelu, puis sèché avec du coton hydrophile.

- Le papier filtre est placé de façon à n'occuper qu'une bande de 3 cm. de hauteur environ sur 8 cm. de longueur et posé sur le front. On le recouvre du rectangle en plastique. Maintenir avec la bande de crêpe que l'on enroule autour de la tête.

Le sujet absorbe 150 à 200 cc. d'une boisson très chaude. On le recouvre de 2 couvertures.

Au nourrisson, on offre un biberon d'eau sucrée ou de lait chaud, environ 60 à 100 cc. On enveloppe la tête de l'enfant dans du coton cardé ou on demande à une infirmière de garder dans ses bras le nourrisson bien emmailloté.

L'épreuve dure de 45 à 60 minutes.

Le papier filtre est ensuite saisi et placé immédiatement dans le sac plastique. Afin d'éviter toute évaporation, on pratique un double pli au niveau du sac en plastique, que l'on maintient avec 2 thrombones.

La seconde pesée est effectuée (sans les agrafes). On obtient le poids de sueur par différence. Une fois pesé, le sachet de plastique et le papier humecté peuvent être conservés plusieurs jours sans inconvénient et même envoyés par la poste au laboratoire d'analyses.

2 - Technique de dosage

Le dosage du chlore est effectué selon la méthode de Schales et Schales modifiée (51-36). Le chlore est dosé à l'aide d'une solution de nitrate mercurique. Le virage de la solution est visualisé à l'aide d'un indicateur coloré : la diphénylcarbazone.

3 - Résultats

Les résultats normaux et pathologiques sont mentionnés dans l'étude critique des tests de la sueur effectués sur nos malades (tableaux n° 4 - 5 et n° 6).

2 - Mise en évidence du déficit lipasique

1 - Recherche de la Stéatorrhée

On sait (2) que l'excrétion anormale de graisses dans les fèces, quand elle existe, est permanente dans la fibrose kystique du pancréas. Elle est objectivée dans le champ du microscope par de nombreux globules gras colorés en rouge par le Soudan. Les masses cristallisées d'acides gras sont en minorité.

Nous reproduisons ici le mode d'expression des résultats indiqué par Colin et Polonovski (2).

Ceux-ci sont exprimés en croix : de $\pm$ à ++++

$\pm$ 1 à 2 minuscules globules de graisse par champ microscopique
\+ 2 à 3 gouteletties rouges et quelques petits débris rouges
++ 4 à 5 petites bulles et quelques amas rougeâtres
+++ Nombreux globules colorés en rouges et amas rouges
++++ Enormes plaques rouges dans tout le champ microscopique.

Résultats normaux :

A froid (graisses neutres) ..... ± à +

Après chauffage (acides gras - savons) ..... ± à ++

Résultats pathologiques

Il existe une stéatorrhée, quand le résultat atteint à froid +++ et après chauffage ++++.

Colin et Polonovski recommandent afin d'éviter des diagnostics erronés de vérifier que les nourrissons dont on recueille les selles n'ont pas été préalablement traités par des applications de pommade sur les fesses.

2 - Epreuve au lipiodol

Le but de cette épreuve est de suivre l'élimination de l'iode urinaire après ingestion d'huile iodée.

Toujours selon Colin et Polonovski (2) s'il y a eu ingestion, l'iode commence à apparaître dans les urines avant la 6e heure.

La dose d'iode ingérée est fonction de l'âge :

- 1,8 ml. de lipiodol à 10 % à 1 mois
- 2,2 ml. à 6 mois
- 2,6 ml. à 1 an
- 4,4 ml. à 4 ans.

L'épreuve dure 24 heures. On recueille les urines en 3 fractions : de 0 à 6 heures, de 6 à 12, et de 12 à 24 heures.

Normalement, le nourrisson élimine jusqu'à un an, de 10 à 25 % de l'iode apporté sous forme d'huile iodée. Chez les enfants plus âgés, le pourcentage d'élimination est de 15 à 40 %.

Les fibroses du pancréas présentent presque toujours une iodurie négative.

Cependant cette épreuve peut être mise en défaut dans les formes à symptomatologie pulmonaire prédominante, la sécrétion lipasique étant normale ou peu touchée, alors que le test de la sueur est positif. D'autre part, Colin et Polonovski ont constaté chez un grand enfant présentant une mucoviscidose, une épreuve d'iodurie positive malgré l'existence de signes d'insuffisance pancréatique.

3 - Bilans lipidiques et chromatographie des graisses dans les selles (22)

Le bilan lipidique porte sur 3 jours et permet le calcul de digestibilité des graisses qui normalement est égal ou supérieur à 92 % chez l'enfant.

Selon Gilly et ses collaborateurs (22), la chromatographie des lipides dans les selles met en évidence la présence constante de tri, di, monoglycérides, et de cholestérol estérifié, alors que le cholestérol libre et les phospholipides sont constamment en très faible quantité.

Ces deux méthodes permettent, selon leurs auteurs, d'affirmer la complexité du mécanisme de la stéatorrhée, l'échec possible des extraits pancréatiques dans certains cas, et l'existence d'un trouble de l'absorption des lipides à côté des troubles de la digestion des graisses liés à l'insuffisance en lipase.

4 - Epreuve aux savons iodés.

C'est en quelque sorte la contre épreuve du lipiodol. La technique est la même que pour l'épreuve au lipiodol seul le produit ingéré diffère. Cette épreuve est rarement pratiquée, car elle n'est pas toujours nettement positive dans la fibrose (2).

3 - Mise en évidence du déficit trypsique

1 - Test de Shwachman (55)

Ce test utilise l'action de la trypsine normalement présente dans les selles sur la gélatine d'un film radiologique ou d'une pellicule photographique.

On prépare une série de dilutions croissantes d'une solution aqueuse de la selle à examiner.

Une goutte correspondant à chaque dilution et une goutte d'eau servant de témoin sont déposés sur la gélatine, et le tout est mis en étuve à 37° après introduction dans une boîte de Pétri pour éviter l'évaporation.

Résultats :

Normalement : la trypsine fécale digère la gélatine entre les dilutions 1/20 à 1/500, formant un trou dans la pellicule, alors que la goutte d'eau témoin ne modifie pas la gélatine.

Dans la fibrose kystique du pancréas, la gélatine n'est digérée par aucune dilution ou seulement par la dilution au 1/5.

Ce test n'est utilisable que chez le nourrisson de moins de 18 mois et des résultats négatifs n'ont aucune valeur chez le grand enfant (2) car le ralentissement du transit peut s'accompagner dans le colon, d'une destruction de la trypsine suggérant à tort une insuffisance pancréatique. Au contraire la pullulation des bactéries intestinales qui synthétisent les enzymes protéolytiques voisins de la trypsine peut, dans les fibroses, positiver le test de Shwachman.

2 - Epreuve d'hyperamino-acidémie provoquée (2).

L'ingestion de caséine provoque normalement une augmentation transitoire de l'amino-acidémie, reflet d'une digestion protidique normale et d'une bonne absorption.

Dans les fibroses du pancréas, cette élévation de l'amino-acidémie ne dépasse pas en général 10 mg./l.

4 - Test au D.-xylose (2).

Ce pentose est choisi pour tester l'absorption intestinale des sucres en raison de son assez bonne absorption digestive, son utilisation hépatique et cellulaire pratiquement nulle et sa forte élimination urinaire.

La dose de D.-xylose ingérée est proportionnelle à la surface corporelle et les urines sont recueillies, en 2 fractions : de 0 à 5 heures et de 5 à 9 heures après l'ingestion du xylose.

Colin et Polonovski déconseillent de pratiquer cette épreuve chez les nourrissons de moins de 6 mois en raison de l'excrétion souvent faible.

Résultats normaux :

En 5 heures l'excrétion urinaire de xylose est normalement supérieure à 15 % de la dose administrée pour les enfants de 1 an à 18 mois et supérieure à 17 % pour les enfants de plus de 18 mois.

Cette épreuve est nettement perturbée dans les syndromes coeliaques alors qu'elle est normale dans la fibrose kystique du pancréas.

B - ETUDE ANALYTIQUE DES INVESTIGATIONS BIOLOGIQUES PRATIQUEES DANS NOS OBSERVATIONS.

1 - Test de la sueur

Les résultats des tests de la sueur effectués sur nos malades sont mentionnés dans le tableau n° 6 de l'étude critique de ce test.

2 - Signes biologiques d'insuffisance pancréatique

- 8 malades avaient des selles cliniquement anormales par leur aspect ou leur nombre. L'insuffisance pancréatique a été biologiquement confirmée 6 fois. L'atteinte pancréatique a été vérifiée anatomiquement chez les 2 autres enfants lors de leur décès.

- 8 enfants avaient des selles d'aspect normal et pas de trouble du transit. Mais pour 3 d'entre eux les examens pratiqués ont décelé l'insuffisance pancréatique.

- Le test de Shwachman, effectué pour 12 malades s'est révélé 6 fois anormal (attaque de la gélatine jusqu'à la dilution maximum de 1/5 ou attaque nulle). Il a décelé l'insuffisance trypsique chez deux enfants n'ayant aucun trouble digestif clinique.

- L'examen microscopique des selles a confirmé l'insuffisance trypsique de 2 enfants en objectivant une insuffisance de digestion des fibres musculaires.

- La stéatorrhée a été retrouvée chez les 8 enfants qui présentaient également un déficit trypsique : 3 fois le taux des graisses fécales était supérieur à 5 grammes par 24 heures ; et 5 fois la stéatorrhée a été affirmée sur l'aspect microscopique des selles.

- L'épreuve au lipiodol, effectuée chez 10 malades a été normale 4 fois, confirmant les données des tests de Shwachman et l'absence de stéatorrhée à l'examen au soudan.

- Le test au D.-xylose, pratiqué chez 4 enfants a été 2 fois normal, alors que les signes biologiques d'insuffisance pancréatique étaient positifs (obs. n° 7 et 13). Au contraire, il a été perturbé chez un malade (obs. n° 8) sans qu'on puisse mettre en évidence d'insuffisance pancréatique clinique ni biologique.

oOo

C - PROBLEMES PARTICULIERS POSES PAR L'INTERPRETATION DU TEST DE LA SUEUR.

Sur les 16 observations étudiées :

- 13 enfants ont eu des résultats de chlore sudoral constamment pathologiques, à tous les examens pratiqués, (Cf. tableau n° 6)
- 1 enfant (observation n° 1) a toujours eu des taux de chlore se situant dans une zone d'incertitude diagnostique.
- 2 enfants (Obs. n° 11 et 14) ont eu des concentrations de chlore sudoral variables d'un examen à l'autre tantôt normales, tantôt franchement pathologiques (Cf. tableau n° 5)

  Devait-on étiqueter mucoviscidoses ces 3 dernières observations ?

OBSERVATION N° 1

Rappelons que cet enfant âgé de 11 ans est suivi depuis l'âge de 14 mois pour une hypotrophie importante et des troubles digestifs chroniques sans aucune manifestation pulmonaire.

Les différents tests de la sueur pratiqués ont donné les résultats suivants : chlore = 86 - 58 - 81 - 60 mEq. °/₀₀. Faut-il considérer ces valeurs comme pathologiques ?

Valeurs normales et pathologiques

DISANT'AGNESE (7) en 1953, trouve chez 50 enfants âgés de 2 à 7 ans atteints de fibrose kystique du pancréas un taux de chlore variant de 60 à 160 mEq. °/₀₀ avec une moyenne de 106 mEq. °/₀₀, et chez 50 témoins âgés de 1 an $\frac{1}{2}$ à 50 ans des écarts maximum de 4 à 80, avec une moyenne de 32 mEq. °/₀₀. Pour cet auteur, il faut considérer comme pathognomonique de la mucoviscidose un taux de chlore sudoral dépassant 60 mEq. °/₀₀. Lestradet (36) donne les chiffres suivants pour les nourrissons normaux :

- de 0 à 15 jours : 34,3 mEq. °/₀₀
- de 15 à 30 jours : 41,6 mEq. °/₀₀
- de 1 mois à 2 mois : 23,3 mEq. °/₀₀

Les taux sont ensuite sensiblement identiques à ce dernier chiffre dans les différents groupes testés.
Mac Kendrick (41) donne les chiffres suivants chez les sujets normaux :

Age	Moyenne	Déviation Standard	M. + 3 D.S.
Avant 14 ans	27	± 14	69
15 à 19 ans	44,2	± 16,5	93,7
65 à 84 ans	55,5	± 24	127,5

Tableau N° 4

Cet auteur considère que chez le nourrisson, des taux supérieurs à 50 mEq. °/₀₀ et chez l'enfant plus âgé des taux supérieurs à 70 mEq. °/₀₀ offrent une certitude de cette maladie, mais des taux plus faibles ne l'excluent pas.

Le tableau ci-contre (n° 5) résume les signes cliniques et biologiques présentés par les trois enfants chez qui les taux de chlore et de sodium sudoraux ont présenté des variations et le tableau suivant (tableau n° 6) indique les chiffres de chlore sudoral pratiqués chez tous les enfants de notre série d'observations.

Pour tous les auteurs, il existe une zone où l'interprétation des résultats est délicate :

- Pour HENNEQUET (28) cette "zone intermédiaire" se situe entre 50 et 80 mEq. °/₀₀.

- Certains facteurs physiologiques ou pathologiques, que nous détaillerons plus loin, peuvent avoir une influence sur le taux de chlore (18 - 54 - 56) ; et certains enfants indemnes peuvent aussi avoir des concentrations dépassant 60 et même 80 mEq. °/₀₀.

Réciproquement, certaines fibroses authentiques ont une sueur normale, ce cas paraissant exister dans une proportion variable suivant les auteurs (1 pour 150 pour DISANT'AGNESE et 2 pour 100 pour SHWACHMAN) (50).

OBSERV.	AGE DEBUT	AGE ACTUEL	Poids 1ère Hosp. (D.S.)	D.S. Poids actuel par rapport à l'âge	ASPECT SELLES	SHWACHMAN	IODURIE PROVOQUEE	TOUX	DYSPNEE	EXPECTOR.	S. RADIO PULMON.	BRONCHOG. LIPIOD.	TESTS de la SUEUR Meq. °/oo
1	14 m.	11 A.	- 2,4	- 1,7	+++	1/1.000	66 % Normal	0	0	0	0	—	86 58 81 60
11	45 j.	7A9/12	- 0,3	- 0,3	N.	1/20	≃ N	+++	+	+++	+++	D.D.B.	87 112 203 45 10 92
14	22 m.	4A4/12	- 1,7	- 0,7	N.	1/500	26 %	++	+++	+++	+++	D.D.B.	90 150 18 34 30 92

(* = Test pratiqué après 8 jours de cortisone.)

TABLEAU N° 6

N° D'OBSERV.	NOMBRE DE TESTS PRATIQUES	ECARTS MAXIMUM (MEq. °/oo	MOYENNE (MEq. °/oo)	VALEUR DES DIFFERENTS TESTS PRATIQUES
1	5	58-86	75	86 - 58 - 81 - 60 - 81
2	0	—	—	VERIFICATION ANATOMIQUE
3	2	134-134	134	134 - 134
4	1	115	115	115
5	0	—	—	VERIFICATION ANATOMIQUE
6	2	97 - 215	156	215 - 97
7	3	121 - 184	156	184 - 164 - 121
8	5	88 - 145	100	94 - 145 - 85 - 88 - 88
9	1	136	136	136
10	2	285 - 384	335	384 - 285
11	6	10 - 203	91	87 - 112 - 203 - 45 - 10 - 92
12	3	88 - 200	126	200 - 97 - 82
13	3	102 - 127	116	119 - 102 - 127
14	6	18 - 150	69	90 - 150 - 18 - 34 - 30 - 92
15	3	92 - 130	108	130 - 101 - 92
16	1	118	118	118

RESULTATS DES DOSAGES

DU CHLORE SUDORAL PRATIQUES CHEZ NOS MALADES

Lorsque les valeurs du chlore sudoral se situent entre 50 et 80 mEq. °/₀₀, il est donc nécessaire de s'aider de tests de sensibilisation :

- soit par l'acétate de désoxycorticostérone (DISANT'AGNESE) (8)
- soit par la 9 alpha fluorohydrocortisone (LOBECK) (38)
- soit par un régime de restriction sodée (DISANT'AGNESE, SIEGENTHALER) (8).

Alors que chez le sujet normal, surtout si le taux de chlore est primitivement élevé, cette épreuve entraîne une diminution de la concentration de 25 à 50 % du chiffre initial. Chez le sujet atteint de fibrose kystique du pancréas, on assiste à une diminution du taux de chlore et de sodium sanguin, à une très nette diminution de l'excrétion urinaire et fécale, mais par contre, l'excrétion du chlore et du sodium est peu modifiée dans la sueur, et les chiffres restent dans la zone pathologique.
Dans le cas étudié ici (observation n° 1).
Après 8 jours de cortisone le taux de chlore sudoral est resté élevé (81 mEq. °/₀₀)

Cet enfant n'a d'autre part jamais présenté de manifestations respiratoires.

Il existe des formes dites incomplètes de la maladie fibro-kystique du pancréas (39) se traduisant par des manifestations digestives pures sans atteinte bronchique, simulant la maladie coeliaque. Repessé (50) en signale un cas. Les "tests de "la sueur pratiqués sont alors positifs permettant ainsi de les différencier d'une maladie coeliaque ou d'une entéropathie dans lesquelles Disant'Agnèse a démontré qu'il n'y avait pas d'anomalies des concentrations des électrolytes sudoraux (7).

Ces formes sont rares : May et Lowe, sur 134 cas de fibrose kystique du Pancréas n'en ont rencontré que 3 sans lésions pulmonaires évidentes.
En conclusion, nous pensons que cet enfant (OBS. n° 1) est atteint d'une forme fruste incomplète, de mucoviscidose à manifestation essentiellement digestive, sans lésion pulmonaire cliniquement ou radiologiquement décelable.

Les OBSERVATIONS n° 11 et n° 12 sont bien différentes de la première.
Certes dans les 3 cas :

- les troubles cliniques ont débuté tôt, dans la première année de la vie.

- Les différentes manifestations de l'affection ne sont pas toutes présentes chez chaque enfant puisque le premier n'a pas de signe pulmonaire alors que les deux autres ne présentent pas de signes digestifs.

- Tous trois ont une hypotrophie staturo-pondérale qui était, à l'origine plus ou moins importante.

- Ces trois enfants sont âgés de 11 ans, 7 ans 8 mois et 4 ans 5 mois et nous possédons pour tous trois un recul d'observation intéressant.

Mais les 2 dernières observations offrent entre elles des points communs qui les différencient de la première :

- les 2 enfants sont des filles
- aucun trouble digestif n'est noté
- l'hypotrophie modérée au départ tend à se combler
- tous deux ont eu des manifestations pulmonaires, majeures, au premier rang desquels se situe la toux et l'expectoration abondante.

- Les bronchographies lipiodolées ont dans les 2 cas révélé des bronchectasies.

- Enfin et surtout, les taux de chlore dans la sueur sont tantôt normaux, tantôt franchement pathologiques.

(OBS. N° 11 chlore = 87 - 112 - 203 - 45 - 10 - 92 mEq. °/₀₀)
(OBS. N° 14 chlore = 90 - 150 - 18 - 34 - 30 - 92 mEq. °/₀₀)

Faut-il considérer ces variations comme imputables à des erreurs de techniques et dans ce cas faut-il incriminer les valeurs trop faibles ou les résultats trop élevés ? Sinon, trouve-t-on chez un malade indemne de mucoviscidose des taux aussi élevés ?
Enfin est-ce qu'un malade atteint de fibrose kystique du pancréas peut parfois avoir un taux normal de chlore sudoral ?

De nombreux auteurs signalent des variations, des résultats lors des différents tests pratiqués chez un même patient.

MOREAU (45), dans sa thèse en 1965, signale "5 cas difficiles dont 3 étaient manifestement des erreurs de diagnostic". Pour les 2 autres observations, les résultats des tests étaient, pour l'un 60 - 88 - 32 - 28 mEq. °/₀₀ et pour l'autre 52 - 99 - 62 - 88 mEq. °/₀₀.
Seul pour ce dernier le diagnostic de mucoviscidose a été retenu comme probable.
Nous avons déjà vu que, pour Mac Kendrick, (41) les taux faibles n'excluaient pas la mucoviscidose.

1 - Dans le cas d'erreurs de techniques de dosage :

- des erreurs en deça sont rares et ne peuvent être expliquées, pour HENNEQUET (28), que par :

- une erreur de pesée,
- une erreur de dosage

Ce sont donc des erreurs inhérantes aux manipulations.

Il est pratiquement impossible à posteriori de savoir si des chiffres erronés sont imputables à de telles causes, d'autant que dans nos 2 observations les résultats non pathologiques ont été retrouvés plusieurs fois.

- Les erreurs en excès sont par contre nombreuses. SHWACHMAN (54) a décrit les différents facteurs provoquant des variations des taux des électrolytes sudoraux. (Cf. tableau d'après SHWACHMAN et HERBAUT (33)

- Facteurs influençant le taux des électrolytes.

- Des valeurs élevées peuvent se rencontrer chez les hétérozygotes ou les porteurs de gêne.
- Génétique : des valeurs plus élevées peuvent se rencontrer dans certaines familles.
- Variations individuelles rencontrées lors de la répétition du test chez certains sujets ces fluctuations sont importantes, bien que dans la plupart des cas, on retrouve des valeurs à peu près constantes.
- Age : Valeurs croissant avec l'âge (sauf chez le nouveau-né où le taux est toujours très élevé.
- Etat du patient : déshydratation - troubles circulatoires, hypoglycémie, détresse respiratoire, hypothyroïdie, malnutrition, etc....
- heure de la journée et saison
- Régime alimentaire. Une plus grande ingestion de sel peut faire monter le taux des électrolytes sudoraux.
- Sexe. Aucune différence n'est rencontrée chez les enfants
- Excitations des glandes. Des stimulations répétées peuvent réduire le volume et la concentration électrolytique.
- Acclimatation
- Activité du patient.
- Facteurs inconnus ou indéterminés.

Stimulation et collecte de la sueur.

- Chaleur ou médicaments employés.
- Température ambiante et corporelle
- Abondance de la sudation.
- Durée de la période de sudation.
- Humidité et effet de l'évaporation
- Surface corporelle.

Produits utilisés

- Pilocarpine - furmétide - mécholyl
- mode d'administration : injections intramusculaires ou ionophorèse

Facteurs analytiques

- Volume de l'échantillon
- Poids déterminé par différence (pesée des cotons, gaze, papiers filtres etc...)
- Mode de détermination du chlorure : semi-quantitative, titrimétique électrométrique, polarographique.
- Analyse photométrique à la flamme pour le sodium et le potassium
- Facteur de dilution
- Contamination
- Facteur personnel (Technique).

- Cet auteur signale notamment que des variations individuelles peuvent se rencontrer lors de la répétition du test. Chez certains sujets, ces fluctuations sont importantes bien que, dans la plupart des cas, on retrouve des valeurs à peu près constantes.

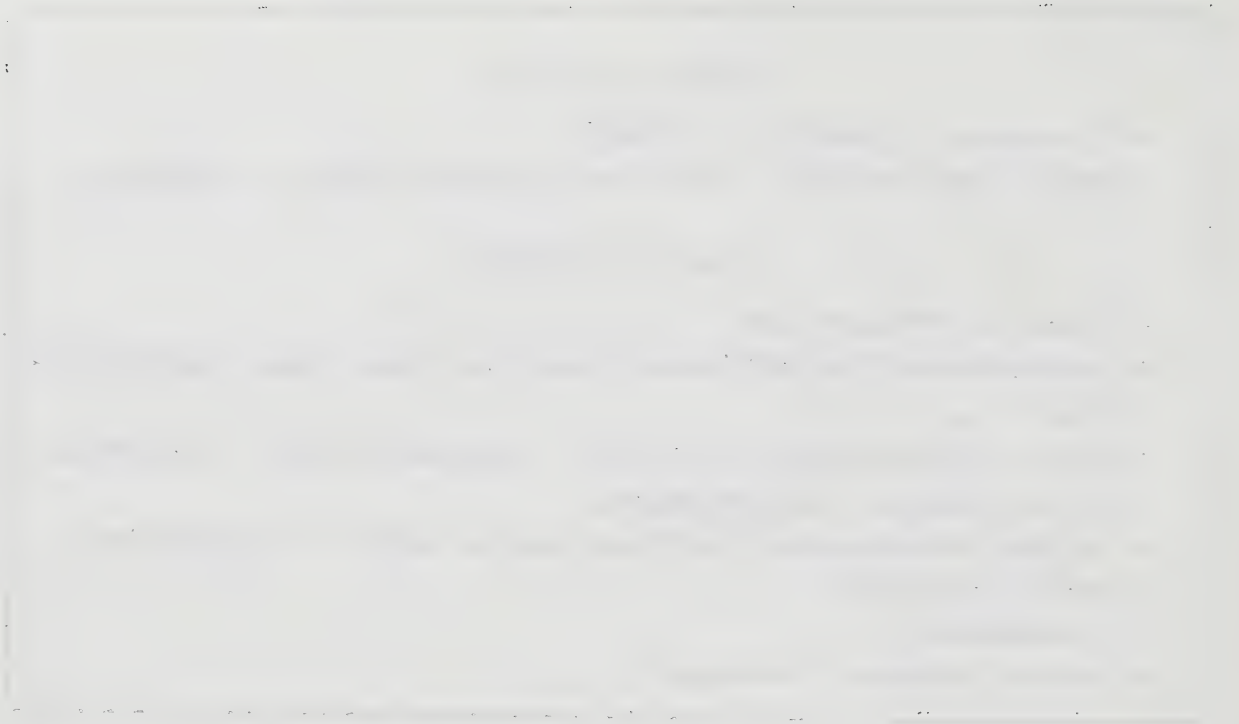
CAGE et DOBSON (15) ont prouvé que, chez l'adulte, les concentrations en électrolytes sudoraux s'élèvent "paradoxalement" quand le débit augmente et ceci dans des proportions allant de 10 à 20 mEq. °/₀₀ pour un débit normal jusqu'à 100 mEq. °/₀₀ de sodium lorsque le débit est important.

- Enfin, dans certaines affections, on trouve des taux élevés d'électrolytes dans la sueur.

WOOD (64) comparant les adultes atteints d'emphysème pulmonaire chronique et des enfants atteints de fibrose kystique du pancréas trouve chez 24 malades du premier groupe une concentration anormalement élevée de chlore dans la sueur, ce taux redevenant normal après épreuve de restriction sodée.

Pour cet auteur, ces observations suggèrent que certains cas d'emphysèmes pulmonaires obstructifs chroniques peuvent présenter des formes frustes de mucoviscidose.

De toute façon, les chiffres trouvés chez les bronchitiques chroniques, quand ils sont élevés, se situent dans la zone transitionnelle et atteignent rarement les taux aussi importants que dans la mucoviscidose.



DISANT'AGNESE (8) a prouvé qu'il n'y a pas d'anomalie sudorale au cours d'affection respiratoire comme l'asthme les bronchectasies ou les bronchites. GHARIB (16) a également trouvé des taux de chlore normaux dans la sueur de sujets atteints d'asthme bronchique.

- Pour nos deux observations, il est difficile d'exclure une erreur consécutive à la technique, mais il faudrait dans ce cas, considérer que ces erreurs ont pu se produire plusieurs fois pour le même malade.

- D'autre part tous les dosages ont été effectués dans le même laboratoire, selon la même méthode de recueil, de stimulation (méthode de LESTRADET, JACOB et HENIBUS) et de dosage du chlore (méthode de SHALES et SCHALES).

Nous pensons donc que dans ces 2 cas, le diagnostic de mucoviscidose doit être retenu et qu'il s'agit de formes incomplètes à manifestation clinique essentiellement respiratoires. LUTIER (39) rapporte une observation de mucoviscidose incomplète à forme respiratoire pure où les chiffres de sodium dans la sueur trouvés étaient 81 - 55 et 284 mEq. °/oo. REPESSE en rapporte 18 observations. Pour les auteurs américains, ces formes représenteraient 10 à 15 % des cas (SHWACHMAN - DISANT'AGNESE).

Dans nos deux observations, les difficultés diagnostiques ont été majorées par le fait qu'il existait des branchectasies, pas de signes digestifs, et une hypotrophie modérée.

Certes, les branchectasies sont classiquement décrites comme complications de la mucoviscidose et sont liées aux obstructions bronchiques, également responsables de l'emphysème. Cependant, sans la répétition des tests de la sueur, le doute aurait persisté dans l'observation n° 11, entre une maladie fibro-kystique du pancréas et une bronchectasie secondaire à une coqueluche. Mais nous savons que pour de nombreux pédiatres, la coqueluche n'est pas la cause de ces bronchectasies, mais qu'elle ne fait que révéler ou aggraver une maladie bronchectasique préalable ; et que souvent, les premiers troubles fonctionnels respiratoires d'un enfant atteint de mucoviscidose, peuvent tromper et faire porter par erreur le diagnostic de coqueluche.

En conclusion :

Nous retenons pour ces trois observations, malgré l'inconstance des résultats du taux de chlore dans la sueur, le diagnostic de formes incomplètes de mucoviscidose.

oOo

V - PROBLEMES THERAPEUTIQUES

Le traitement de la mucoviscidose se propose de combattre les deux polarités majeures de l'affection : l'atteinte respiratoire et l'insuffisance pancréatique.

Le premier objectif du traitement est de faciliter la respiration. Pour celà, il faut évacuer les bronches obstruées par ce mucus anormalement visqueux et adhérent, grâce aux aérosols médicamenteux et à la physiothérapie respiratoire ; mais aussi lutter contre les infections microbiennes de l'arbre bronchique.

I - LES AEROSOLS MEDICAMENTEUX

A - Produits utilisés

De nombreux agents supposés mucolytiques ou fluidifiants bronchiques ont successivement été essayés avec des résultats variables, par de nombreux auteurs.

1/ Aérosols à base de produits tensioactifs, exerçant de ce fait une action mouillante, qui augmente l'hydratation des sécrétions.

2/ Aérosols à base d'enzymes, ayant un effet plus protéolytique que mucolytique : trypsine, chymotrypsine, desoxyribonucléase. Ces produits, qui possèdent une activité légèrement plus importante que les précédents, ne seraient pas dénués de réactions secondaires : Farber sur 27 malades traités en 1954, observe des réactions telles que fièvre, exanthème, réactions allergiques, dans 75 % des cas.

3 - Aérosols de propylène glycol

En solution à 10 pour 100 dans de l'eau distillée. Ce produit, préconisé par DISANT'AGNESE, est employé par les auteurs français, seul ou en association avec d'autres médicaments.

4 - L'Acetyl-cystéïne (30 - 49 - 62 - 63)

Ce produit est un dérivé acétylé de la cystéïne, acide aminé du métabolisme normal. On admet que son effet thérapeutique s'explique par son groupement sulfhydrile, dont le mécanisme d'action est lié à une dépolymérisation des mucoprotéïnes par rupture des ponts disulfures interchaînes et intrapeptidiques.

a - Présentation

L'acétylcystéïne se présente sous forme d'ampoules de 5 ml, à utiliser sous forme d'aérosols, et répondant à la formule :

N acetylcystéine	1 g
Ethylène diamine tétracetate Disodique dihydraté	0,0025 g
Hydroxyde de sodium q.s.p. amener à pH 7	
Eau distillée q.s.p.	5 ml.

Il est commercialisé par les Laboratoires ALLARD sous le nom de MUCOMYST.

b - Précautions

Il est préférable de diluer la solution d'acétyl cystéïne dans du sérum physiologique avant l'emploi. (Si on utilise un gaz sec, celui-ci peut donner, par suite de l'évaporation du solvant, une concentration accrue du médicament dans l'appareil).

L'air ambiant est utilisé comme véhicule d'aérosols, plutôt que l'oxygène qui peut être dangereux chez ces malades emphysémateux. L'oxygène à pression élevée, détruit d'autre part rapidement l'acétylcystéïne (LAWSON et SAGGERS (35)).

B - Techniques d'aerosolisation

Différentes techniques sont employées suivant les auteurs, qui utilisent un ou plusieurs produit en alternance, ou pendant la même séance

de nébulisation, qui associent ou non une séance nocturne aux séances diurnes.

- HENNEQUET (30-31) administre un brouillard d'aérosols de propylène glycol à 10 % pendant toute la nuit, et des aérosols d'acétylcystéïne au masque ou sous tente à raison de 2 à 4 fois par jour.

- FEIGELSON (12-13) utilise l'acétylcystéïne chez les malades en poussée ou chez ceux dont les sécrétions sont particulièrement épaisses. Chez les malades stabilisés, il utilise la solution de propylène glycol à 10 % dans l'eau distillée, également pendant toute la nuit, avec éventuellement une ou plusieurs séances complémentaires diurnes.

GILLY, CHEVALLIER et MOREAU (21), au centre de Giens, utilisent aussi des aérosols continus la nuit, sous tente, et nébulisent le propylène glycol en solution à 10 % dans de l'eau salée, auquel ils rajoutent éventuellement de la néosynéphrine et de l'aleudrine. Dans la journée, l'enfant a 3 séances de 10 à 15 minutes d'acétylcystéïne à laquelle est associée de la Néomycine.

REAS (49) a administré à ses malades l'acétylcystéïne sous forme d'aérosols à l'aide d'un masque facial ou d'une tente, une ou deux fois par jour pendant une période variant de 5 à 20 mois. 3 enfants soignés sous tente ont été également soumis à une nébulisation d'acétylcystéïne pendant la nuit. 27 de ces enfants, gravement atteints, traités par drainage postural pour évacuer les sécrétions ainsi liquéfiées, ont accusé une amélioration significative.

WEBB (62) en 1962, traite 7 malades atteints de mucoviscidose à manifestations pulmonaires graves, par des aérosols, soit de façon discontinue, à raison de une à quatre séances par jour, soit, pour 3 d'entre eux sous tente même la nuit, pendant une période de 10 mois. Il constate une augmentation significative de la quantité des expectorations au début, suivie bientôt d'une diminution de celles-ci, avec raréfaction ou même absence de crises paroxystiques nocturnes de toux. Tous ses malades ont eu moins d'infections des voies respiratoires au cours de l'hiver pendant lequel ils ont été traités par des aérosols d'acétylcystéïne, que pendant les hivers précédents.

Nos malades n'ont été traités que par la nébulisation d'une solution de N acétylcystéïne, sans adjonction d'autre aérosol thérapeutique.

Les séances ont été pratiquées uniquement dans la journée, jamais la nuit.

Le nombre des séances quotidien, fonction de l'intensité des troubles respiratoires est très variable : de 4 à 6 séances en début de traitement, de 1 à 6 séances ensuite.

Chaque séance dure 20 à 30 minutes.

La quantité de produit nébulisée varie de une demie à une ampoule par séance.

C - Matériel utilisé

Pour qu'il soit efficace, l'aérosol doit former un véritable brouillard médicamenteux dans lequel les particules atteindront d'autant mieux les alvéoles pulmonaires, qu'elles seront d'un diamètre plus petit. On admet que le diamètre des particules doit être de 3 à 10 μ pour atteindre les conduits alvéolaires, et de 0,5 à 3 μ pour atteindre les sacs alvéolaires.

L'appareillage utilisé dispense des aérosols dans lequels 90 % des particules ont une dimension inférieure à 5 μ.

Le fabricant* a mis au point un ensemble conçu pour le traitement à domicile (ensemble type A).

Cet ensemble comprend :

- une tente type T/640, avec toile transparente, amovible. L'armature, anticorrosive, porte l'emplacement pour deux générateurs d'aérosols avec vanne extérieure qui permet de faire fonctionner indifféremment un ou l'autre générateur ou les deux en même temps.

Un humidificateur réfrigérant peut être adjoint et mis à la place d'un des générateurs.

- Un générateur d'aérosols, de grande capacité (225 cc) conçu pour les traitements continus ou intermittents.

* Maison RAINAL Frères Paris - (Un matériel analogue, que nous n'avons pas utilisé est également fourni par les Etablissements PIERRE. Paris).

- Un tuyau de raccordement à la prise de gaz (air comprimé ou oxygéné.

- Un compresseur avec réglage de débit, pouvant faire fonctionner simultanément deux générateurs d'aérosols. Ce compresseur assurant l'apport d'air comprimé peut fonctionner sur 120 ou 220 volts, 50 périodes.

La pression d'air filtrée en amont peut atteindre 3,500 kg ;
débit d'air : 1 800 litres/heure.
poids du compresseur : 9,500 kg.

Inconvénients et avantages

Les nouveaux moteurs, nettement plus silencieux que les précédents, ne sont plus un inconvénient pour l'entourage.

Les enfants s'habituent vite à l'odeur désagréable du produit qui est par la suite bien supportée.

Lorsque les aérosols sont administrés toute la nuit, la chaleur sous la tente augmente. Pour palier à cet inconvénient, les auteurs qui utilisent cette méthode conseillent de placer sous la tente un bac contenant de la glace.

L'entretien du matériel ne pose pas de problèmes : les filtres du compresseur seront nettoyés fréquemment et il est bon, afin de prévenir toute panne, de le faire réviser tous les 2 mois environ.

L'acétylcystéïne attaquant certains matériaux, notamment les métaux (fer, cuivre) et le caoutchouc, le fabricant a prévu une armature anticorrosive et les tuyaux et la tente sont en matière plastique, inattaquable par le produit.

Comme tous les auteurs qui l'utilisent, nous n'avons pas constaté de réactions d'intolérance imputable à l'acétylcystéïne.

II - PHYSIOTHERAPIE RESPIRATOIRE (11)

Il est logique, lorsque la fluidification des mucosités bronchiques est obtenue, d'aider leur évacuation par des manoeuvres de vibrations et de percussions manuelles de la cage thoracique suivies d'un drainage postural.

On conseille généralement de pratiquer une ou deux courtes séances par jour, de 10 à 15 minutes, effectuées toujours après une séance d'aérosol.

D'abord pratiquées par un kinésithérapeute averti ces manoeuvres sont ensuite faites par un membre de la famille quand celui-ci en a appris les différentes phases.

III - LA LUTTE CONTRE L'INFECTION MICROBIENNE

Les poussées évolutives sont pratiquement toujours déclenchées par des infections bactériennes ou virales de l'appareil respiratoire.

La moindre rhinopharyngite peut donc prendre chez ces enfants des proportions dramatiques.

Dans la lutte contre l'infection il ne faut donc pas se montrer avare dans l'utilisation des antibiotiques.

Faut-il utiliser l'antibiothérapie uniquement par voie générale ou y associer une antibiothérapie par aérosol ?

L'adjonction des antibiotiques dans les aérosols, surtout pendant les périodes de poussées est utilisée par la plupart des auteurs (13 - 21 - 33).

Ils utilisent la néomycine, la polymyxine B, la méthicilline, le chlortétracycline ou la streptomycine.

LAWSON et SAGGERS (35) ont démontré en 1965 que la plupart des antibiotiques utilisés par cette voie étaient rapidement inactivés par l'acétylcystéïne, notamment le groupe des pénicillines et celui des tétracyclines.

Nos malades n'ont jamais reçu d'antibiotiques en aérosols (sauf un malade pendant quelques jours).

Antibiotiques par voie générale

Les antibiotiques qui ont été le plus souvent utilisés ont été l'association pénicilline colimycine par voie parentérale, les tétracyclines, la méthicilline, la flabelline, le chloramphénicol, l'oléandomycine et la pénicilline V acide.

Chaque fois qu'il l'a été possible, la thérapeutique a été réajustée en fonction des données de l'antibiogramme.

. Faut-il employer une antibiothérapie préventive systématique chez les enfants qui ne sont pas en "poussée" de surinfection ?

Il nous a semblé, d'après les résultats obtenus chez nos malades chez qui elle a été employée, que l'administration d'antibiotiques par voie orale tels que l'Oléandomycine, les Cyclines, ou les pénicillines buccales (Oracilline), à raison de 15 à 20 jours par mois pendant la période hivernale, aide à passer un cap et diminue sensiblement le nombre d'infections O.R.L. et bronchiques.

IV - TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE PANCREATIQUE

- De nombreuses préparations d'extraits pancréatiques sont commercialisées en France. Plusieurs d'entre elles ont été successivement essayées chez nos malades avec des succès variables. Il semble que c'est la posologie qui ait une certaine importance : les selles qui conservaient un aspect anormal malgré l'adjonction au régime d'une certaine dose de tel extrait pancréatique se sont notablement améliorées lorsque la posologie a été augmentée.

V - VITAMINOTHERAPIE

La plupart des auteurs considèrent qu'il est préférable d'administrer systématiquement les vitamines liposolubles à une posologie double de celle habituellement utilisée. Nos malades ont été traités par la vitamine D_2 à dose habituelle (1 600 Unités par jour à 2 000 Unités) sans que n'apparaissent de signe de carence.

VI - THERAPEUTIQUE MARTIALE

- SEPHTON SMITH (52) démontre que la résorption du fer est beaucoup plus faible chez les enfants traités par les extraits pancréatiques que chez les enfants ne recevant pas cette thérapeutique. Le traitement enzymatique favorise l'apparition d'un syndrome de malabsorption du fer même après l'interruption de cette médication.

Les enfants traités par les extraits pancréatiques chez qui nous avons découvert un taux bas d'hémoglobine ont bénéficié de la thérapeutique martiale.

VII - REGIME

Tous les malades actuellement suivis bénéficient d'un régime normal.

VIII - VACCINATIONS

Tous nos enfants actuellement suivis ont subi les vaccinations antivariolique diphtérique, tétanique, coquelucheuse, poliomyélitique et le B.C.G.

FEIGELSON (13) pratique systématiquement les vaccinations anti-grippe anti rougeoleux (vaccin inactivé).

A défaut de ces deux dernières vaccinations, CHEVALLIER GILLY et MOREAU (20) pratiquent une injection mensuelle de gamma globulines à la dose de 5 mg/Kg.

VI - INTERET DU TRAITEMENT AMBULATOIRE

Dans sa thèse, MOREAU (45) en 1965, après avoir rappelé les avantages du traitement à domicile, en avoir détaillé les inconvénients, et évalué les répercussions financières et les sacrifices que le traitement d'un tel malade entraînent au sein d'une famille, conclue qu'il "faudrait donc multiplier les centres spécialisés de traitement, ceux-ci étant peut être orientés plus particulièrement vers le diagnostic précoce de mucoviscidose et par là même, vers le traitement des très jeunes enfants (nourrissons et enfants jusqu'à 3 ou 4 ans). Ceci leur permettrait aussi de franchir le cap si redoutable des premières années ...".

Nous reprendrons chacun des arguments donnés par cet auteur, afin de les discuter.

Le traitement dans un centre spécialisé présente, certes, des avantages indéniables, tant sur le plan médical que social :

- L'enfant a à sa disposition, outre des installations matérielles bien adaptées à l'affection, un personnel médical et para médical veillant sur lui avec toute la compétence souhaitable.

- En cas de poussée évolutive de la maladie, toutes les ressources du centre sont immédiatement mises à sa disposition pour passer ce cap difficile.

- Les statistiques fournies par les responsables de ces centres spécialisés, en particulier GILLY, MOREAU et CHEVALLIER en France, font état en 1966 de résultats très encourageants sur le plan médical.

Il est d'autre part évident qu'il est des cas où ce placement en centres de soins spécialisés et, à défaut, en milieu hospitalier est impératif :

- de par les mauvaises conditions de logement : familles trop nombreuses dans un logement trop exigu ou insalubre, ou vivant en chambre d'hôtel.

- cas sociaux, ou s'intègrent de multiples problèmes. Il est par exemple impossible de demander à une mère surmenée par un travail quotidien exténuant de consacrer la majeure partie de son temps à un seul de ses enfants. Souvent aussi, la mère a une activité rémunérée qui l'oblige à s'absenter de longues heures de son foyer et l'interruption de cette activité serait souvent incompatible avec les charges financières supplémentaires entraînées par la maladie de l'enfant. Dans ce cas, le problème de traitement à domicile n'est pas envisageable et la solution ne se trouve que dans le placement dans un centre de soins.

Il en est de même quand on se heurte à des conditions familiales particulièrement néfastes : alcoolisme des parents, débilité ou attitude réjetante de la mère.

Dans tous ces cas, il va de soi que le traitement de l'enfant dans un centre spécialisé est de loin la meilleure, sinon l'unique solution envisageable.

Cependant il n'en est heureusement pas toujours ainsi et toutes les fois que la famille a la possibilité de prendre en charge le traitement de l'enfant, tout doit être mis en oeuvre pour lui en faciliter la tâche.

- Le matériel est certes coûteux, mais une très grande partie des frais peut être prise en charge par la Sécurité Sociale, après examen de chaque cas individuel.

- Le problème de l'approvisionnement en médicaments pour les aérosols est résolu depuis que ceux-ci ont été commercialisés en France.

- Les difficultés techniques proprement dites concernant le fonctionnement des appareils à aérosols, ont été considérablement aplanies par la mise au point progressive de ces derniers. Les nouveaux compresseurs commercialisés sont pratiquement silencieux et ne risquent pas de gêner les voisins ni même la famille quand les séances d'aérosols sont effectuées la nuit.

- L'entretien du compresseur qui demande simplement un nettoyage fréquent des filtres et une révision tous les 2 mois environ ne soulève pas non plus de gros problèmes.

- Un des avantages de la méthode adoptée dans la série des malades que nous avons étudié est d'ailleurs de supprimer cette surveillance nécessaire toute la nuit, puisqu'elle n'utilise que de courtes séances diurnes d'aérosols.

Il faut tout entreprendre pour que ces enfants vivent au sein même de leur famille, entourés de la présence chaleureuse de la mère, de l'affection du père et des frères et soeurs, surtout dans cette période où ces enfants en ont le plus besoin, c'est-à-dire dans les 2 ou 3 premières années, et notamment dans les 12 premiers mois de la vie, période durant laquelle risquent de se constituer des manifestations d'hospitalisme, quand ces enfants sont placés de longs mois en collectivité.

Certes, le risque inverse peut se produire, et les parents devront prendre soin, en évitant une attitude surprotectrice, en refusant de se soumettre à toutes ses volontés ou de se plier à tous ses caprices, de créer une attitude egocentrique chez un enfant qui deviendrait vite insupportable. Les parents devront s'efforcer de le traiter comme un enfant normal.

D'autre part, si cet enfant a des frères et des soeurs les parents devront se garder de ne pas, comme c'est souvent le cas dans les familles qui élèvent un enfant gravement malade, négliger les autres enfants pour ne s'occuper que du malade.

Les conseils éclairés du pédiatre, ou du médecin traitant aideront dans une bonne mesure, à surmonter ces problèmes d'éducation de l'enfant malade.

Il est bien évident que, au début, le traitement doit d'abord être entrepris en milieu hospitalier et que l'enfant, régulièrement suivi en consultation externe, sera hospitalisé lors des poussées évolutives bien que le contact avec d'autres enfants malades ne soit pas, loin s'en faut, un bon moyen de lui éviter les infections, qui prennent tout de suite des proportions importantes et imprévisibles.

Le traitement à domicile est très largement répandu en Amérique. En France, Feigelson l'utilise également avec succès depuis plusieurs années. Notre modeste expérience nous a convaincu qu'il faut persuader les parents

qui sont d'ailleurs le plus souvent favorables à cette solution, d'entreprendre et de poursuivre cette tache difficile, qui demande quelques sacrifices, mais dont dépend la vie la plus normale possible de leur enfant.

VII - PRONOSTIC

Jusqu'à ces dernières années, le pronostic de cette affection est resté grevé par une lourde mortalité.

Cependant, l'évaluation de CRINQUETTE (4) en 1964 selon laquelle 70 à 75 % des mucoviscidoses meurent en France avant la 2e année et qu'exceptionnellement la survie dépasse 10 ans, nous semble à l'heure actuelle trop pessimiste.

Certes en 1960 DESBUQUOIS (6) fait état de 14 décès sur une série de 16 enfants atteints de fibrose kystique du pancréas, sans compter 2 nouveaux nés décédés des suites d'un ileus méconial.

Dans un article récent, SHWACHMAN (57) fait état de 65 malades âgés de plus de 17 ans au 1er Janvier 1964, dont le plus vieux a 39 ans $\frac{1}{2}$. Dans cette série, la moyenne d'âge est de 20 ans $\frac{1}{2}$ et la surveillance varie entre 3 et 20 ans. 7 d'entre eux sont mariés.

GILLY et CHEVALLIER (21) sur 50 enfants traités au Centre de Giens ces 3 dernières années constatent 6 décès : 3 nourrissons de moins de un an et 3 enfants de plus de 3 ans. Sur les 50 cas, la mortalité globale est donc de 12 %, dont 11 % pour les nourrissons et 22 % pour les enfants de plus de 3 ans. Ces auteurs font cependant observer que seulement 7 enfants de moins de 3 mois ont été observés et qu'ils échappent de ce fait à la lourde mortalité grêvant les 3 premiers mois de la vie.

FEIGELSON (13) sur une série de 15 malades ne constate qu'un seul décès. La durée moyenne des observations est de 5 ans et, mis à part l'enfant décédé et une adulte âgé de 21 ans en 1965, l'âge moyen des survivants est de 7 ans.

Dans notre série de 16 malades :

- 7 enfants ont été hospitalisés avant 1964. Ils n'ont pas bénéficié du traitement par les aérosols d'acétyl cystéïne. Leur moyenne d'âge lors de l'hospitalisation était de 19 mois ½. 5 d'entre eux sont décédés. La mortalité globale pour ce groupe est de 71 %.

- 9 enfants ont été hospitalisés et suivis depuis 1964. Ils ont tous été traités par les nébulisations d'acétylcystéïne. Leur moyenne d'âge était de 20 mois lors de leur admission à l'hôpital, donc sensiblement identique au premier groupe. Un seul enfant est décédé. Les autres sont suivis depuis au moins un an. La mortalité globale pour ce groupe est de 11 %.

Ces 2 chiffres rejoignent donc ceux de CRINQUETTE et de CHEVALLIER établis en 1964 et 1965. Bien qu'on ne doivent leur accorder qu'une valeur très relative étant donné le petit nombre de malades sur lesquels ils portent, ils mettent en évidence la transformation du pronostic imputable aux acquisitions thérapeutiques récentes.

C O N C L U S I O N S

Nous avons étudié les problèmes diagnostiques et thérapeutiques posés par seize observations de mucoviscidose hospitalisés dans le service de notre Maître Monsieur le Docteur GRENET entre 1960 et 1965.

Le diagnostic de mucoviscidose a été établi sur les arguments habituels, cliniques, radiologiques et biologiques (test de la sueur).

Dans trois cas, le taux de chlore dans la sueur lors de dosages fréquemment répétés a présenté des variations se situant parfois hors de la zone pathologique. Ces variations ont fait l'objet d'une étude critique.

Parmi ces 16 enfants :

. Sept ont été hospitalisés avant 1964.

- l'un d'eux actuellement âgé de 11 ans, est suivi depuis bientôt 7 ans pour une forme digestive pure sans troubles respiratoires.

- six, par contre, ont été admis avec des signes d'infection bronchopulmonaires graves et ont été traités par les antibiotiques.

- 5 d'entre eux sont décédés dans un délai maximum de 7 mois et demi après leur admission à l'hôpital. Un de ces enfants qui était également atteint d'une hydrocéphalie est mort subitement au domicile de ses parents.

- 1 enfant habitant la province a fait un séjour initial dans le service, mais nous n'en avons pas de nouvelles récentes.

. Neuf ont été hospitalisés depuis 1964

- 8 d'entre eux sont régulièrement suivis en consultation avec un recul variant de 2 ans 9 mois à onze mois.

- 1 est décédé en province un an après son hospitalisation sans que nous l'ayions revu depuis sa sortie.

Tous les enfants de ce groupe présentaient à leur arrivée un tableau d'infection sévère des voies respiratoires, une dyspnée intense, une toux quinteuse opiniâtre.

Dans tous les cas, le traitement par les aérosols d'acétylcystéïne associé à une antibiothérapie polyvalente par voie générale et à un drainage bronchique par physiothérapie a provoqué une sédation des signes fonctionnels dans les jours ou les semaines qui ont suivi la mise en route de la thérapeutique.

Nous avons l'impression que l'amélioration souvent longue à obtenir, demande, en début de traitement, des séances d'aérosols répétées, le nombre quotidien efficace d'aérosols variant d'un malade à l'autre (4 à 6 séances).

Ensuite, on peut quelquefois se limiter à une ou deux séances par jour. Plus souvent, il faut en maintenir trois ou même quatre.

Celà est variable d'un malade à l'autre, et, chez le même malade, avec l'évolution de la maladie et les infections intercurrentes.

Souvent, le redressement de la courbe pondérale a été contemporaine de l'amélioration respiratoire.

Chez six enfants sur neuf, les signes respiratoires s'accompagnaient de signes digestifs évoluant sur un mode chronique : selles nombreuses, pâteuses, épreuves fonctionnelles digestives perturbées.

L'opothérapie pancréatique instituée, a entraîné une normalisation progressive de ces troubles.

Le retard staturo-pondéral est plus lent à se combler ; néanmoins :

- Cinq enfants ont retrouvé actuellement un poids normal pour leur âge.
- Un est passé de la troisième à la deuxième déviation standard après dix-sept mois de traitement
- Deux gardent le même retard (- 1,2 et - 2,5 DS) après un an de soins.

Au terme de cette étude, le traitement par les aérosols de N-acétyl-L-cystéïne apparaît comme un progrès thérapeutique important, notion confirmée par les données de la Littérature.

Ce traitement, commencé à l'hôpital, peut être poursuivi à domicile.

Si la mise en oeuvre d'un traitement ambulatoire nécessite un effort financier des parents, le prix de l'appareillage étant relativement coûteux, et implique un milieu familial coopérant, elle nous semble présenter l'appréciable avantage de réduire les temps d'hospitalisation de ces enfants, en les maintenant ainsi dans leur milieu familial, où sont réunies les meilleures conditions d'un développement psycho-moteur et affectif normal. Ce traitement ambulatoire est véritablement très efficace chez les huit malades suivis régulièrement.

ooOoo

Vu, le Président de Thèse :

Pr Jean BERNARD.

Vu, le Doyen de la Faculté :

Pr Georges BROUET.

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE.

B I B L I O G R A P H I E

1 - BOCQUET (L.) et NEZELOF (C.). -

La fibrose kystique du pancréas. Etude anatomique.
La Revue de Pédiatrie 1965, 3 : 151.

2 - COLIN (J.) POLONCVSKI (P.). -

Explorations biologiques en pédiatrie.
1 volume. Expansion Scientifique française. Paris.

3 - COMBY (J.). -

La maladie fibro-kystique des parenchymes glandulaires.
Intérêt de l'empreinte digito-palmaire comme méthode de dégrossissage.
Etude génétique basée sur 41 familles.
Thèse. Lyon 1960.

4 - CRINQUETTE (J.). -

Le rôle de la mucoviscidose en pathologie respiratoire.
J. Sci. Med. Lille : 1964. 82. 291.

5 - DARLING (R.C.), DISANT'AGNESE (P.A.) PERERA (G.A.), ANDERSEN (D.H.). -

Electrolytes abnormalities of the sweat in fibrocystic disease of the pancreas.
Amer. J. Med. Sci., 1953. 225. 67.

6 - DESBUQUOIS (G.) BOULARD (P.), GRENIER (B.). -

Observations cliniques et constatations anatomiques de 16 fibroses kystiques du pancréas.
Ann. Pediat. 1960. 25. 910.

7 - DISANT'AGNESE (P.), DARLING (R.C.) PERERA (G.A.) SHEA (E.). -

Sweat electrolyte disturbances associated with childhood pancreatic disease.
Amer. J. Med. 1953. 15. 779.

8 - DISANT'AGNESE (P.) DARLING (R.C.) PERERA (G.A.) SHEA (E.). -

Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancréas. Clinical signifiance and relationship to the disease.
Pediatrics 1953, 12, 549.

9 - DOERSHUK (C.F.) MATTHEWS (L.W.) TUCKER (A.S.) NUDELMAN (H.) EDDY (G.), WISE (M.) SPECTOR (S.). -

A 5 year evaluation of a therapeutic program for patients with cystic fibrosis.
J. Pediat. 1964, 65. 677.

10 - DOYLE (B.). -

Physical therapy in treatment of cystic fibrosis.
Phys. Ther. Rev. 1959. 39. 24.

11 - FEIGELSON (J.) et MANOHA (F.). -

La toilette bronchique dans la mucoviscidose.
Le Pédiatre Parisien. 1965. 2. 53.

12 - FEIGELSON (J.). -

Technique du traitement au long cours de la mucoviscidose A propos de 15 observations).
Arch. Franc. Pediat. 1965. 22. 890.

13 - FEIGELSON (J.). -

Technique du traitement au long cours de la mucoviscidose (A propos de 15 observations de malades soignés à domicile).
Arch. Franc. Pediat. 1966. 23. 34.760.

14 - FREZAL (J.) REY (J.), LAMY (M.). -

Réflexions sur la génétique de la mucoviscidose.
La Revue de Pédiatrie mai 1965. 2. 101.

15 - GARY CAGE and DOBSON (R.L.). -

Sodium Secretion and Reabsorption in the human eccrine sweat gland.
J. Clin. Invest. 1965. 44 : 1.270.

16 - GHARIB (R.) HOWARD (A.J.), HILTY (L.B.). -

Sweat Chloride concentration.
A comparative study in children with bronchial asthmand with cystic fibrosis.
Amer. J. Dis. Child. 1965. 109. 66.

17 - GIBSON (L.E.) COOKE (R.E.). -

A test for concentration of electrolytes in sweat, in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophorsis.
Pediatrics 1959. 23. 545.

18 - GIBSON (L.E.) et DISANT'AGNESE (P.A.). -

Studies of salt excretion in sweat.
Relation ships between rate, conductivity, and electrolyte composition of sweat from patients with cystic fibrosis and from control subjects.
J. Pediat. 1963. 62. 855.

19 - GILLY (R.). -

Les troubles digestifs de la mucoviscidose
Le Pédiatre Parisien 1965. 2. N° 11, 43.

20 - GILLY (R.), CHEVALLIER (G.) MOREAU (F.). -

Organisation d'un Centre de soins pour nourrissons et enfants atteints de mucoviscidose.
La Revue de Pédiatrie 1965. 1. 27.

21 - GILLY (R.), CHEVALLIER (G.). -

Le traitement des mucoviscidoses au centre de Giens. Bilan de trois années d'activité.
Arch. Franc. Pediat. 1966. 23. 335.

22 - GILLY (R.) CREYSSEL (R.) COEUR (P.) et DAVID (M.). -

La stéatorrhée dans les mucoviscidoses. Bilans lipidiques et chromatographie des graisses dans les selles.
Pédiatrie. 1965. 20. 805.

23 - GREGG (R.H.), BOUCHER (R.E.). -

A new Screening test for cystic fibrosis
Pediatrics 1965. 36. 700.

24 - GUP (A.M.) BRIGGS (G.W.). -

Elevated sweat sodium and chloride in adult without cystic fibrosis
Arch. Int. Med. 1963. 112. 699.

25 - HALLER (R. de), HALLER (J. de) et SIEGENTHALER (P.). -

Accuracy of the sweat test : advantage of a micromethod.
Arch. dis. Child. 1965. 40 : 684.

26 - HAINES (R.D.) HIGHTOWER (N.C.) CROZIER (W.A.) EIBAND (J.M.) TEMPLE, TEX. -

Pancreatic remplacement therapy in fibrocystic disease.
J.A.M.A. 1962. 180. 1.000.

27 - HENNEQUET (A.) et MARIE (J.). -

L'anomalie sudorale de la mucoviscidose ou maladie fibro-kystique du pancréas.
Sem. Hôp. Paris 1957. 33. 3.150.

28 - HENNEQUET (A.). -

Le test de la sueur
Le Pédiatre Parisien 1965. 2. N° 11. 33.

29 - HENNEQUET (A.). -

Mucoviscidose
Concours Med. 1963. 85. 7.157.

30 - HENNEQUET (A.) en collaboration avec R. GILLY, LESTRADET (H.) POLONOVSKI (C.) RIBIERRE (M.) BAZIN (M.) BLONDET (P.) CAILLE (B.) FEIGELSON (J.). -

Expertise clinique du mucomyst chez l'enfant.
Hôpital des Enfants Malades - Paris.

31 - HENNEQUET (A.). -

L'utilisation de la N.-acétyl-cystéine dans le traitement de la mucoviscidose.
Le Pédiatre Parisien. 1965. 2. N° 11. 65.

32 - HENNEQUET (A.). -

Notre Expérience du traitement de la mucoviscidose.
La Revue de Pédiatrie 1965. 1. 19.

33 - HERBAUT (M.) MELINE (J.) HAMVAS (I.G.). -

La mucoviscidose.
1 Vol. Masson Edit. 1965

34 - KOPITO (C.). -

Studies in cystic fibrosis. Analysis of nail clippings for sodium and Potassium.
New Engl. J. med. 1965. 272. 504.

35 - LAWSON (D.) SAGGERS (B.A.). -

N. Acétyl cystéine and antibiotics in cystic fibrosis
Brit. Med. J. 1965. 317. 5.430.

36 - LESTRADET (H.) JACOB (D.) et de MENIBUS (CL. H.). -

Le test de la sueur. Technique nouvelle applicable au nourrisson et au prématuré.
Arch. Franc. Pédiat. 1959. 15. 475.

37 - L'HIRONDEL (J.). -

Deux tests d'orientation de la mucoviscidose.
Le baiser salé et la pellicule photographique.
Le Pédiatre Parisien. 1965. 2. N° 11. 85.

38 - LOBECK (C.C.) et HUEBNER (D.). -

Effect of age, sex and cystic fibrosis on the sodium and potassium content of human sweat.
Pediatrics 1962. 30. 172.

39 - LUTIER (F.). -

Valeur diagnostique du test de la sueur dans les formes incomplètes de mucoviscidose.
Presse Med. 1958. 66. 1962.

40 - Mc. INTOSH (R.). -

Progress in cystic fobrosis
Pediatrics 1965. 36. 673.

41 - Mc. KENDRICK (T.). -

Sweat Sodium Levels in normal subjects, in fibrocystic patients and their relatives, and in chronic bronchitic patients.
LANCET. 1962. 1. 183.

42 - MARIE (J.). -

Fibrose kystique du Pancréas.
Strasbourg Med. 1962. 13. 163.

43 - MARIE (J.) SALET (J.) DEBRIS (P.) HERBERT (S.) CORBIN (J.L.) et BEZRI (A.). -

Les formes oedémateuses avec hypo-protéinémie et anémie de la fibrose kystique du Pancréas.
Sem. Hôp. Paris 1959. 35. 2.140.

44 - MATTEWS (L.), DOERSHUK (C.) WISE (M.) EDDY (G.) NUDELMAN (H.) SPECTOR (S.). -

A therapeutic regimen for patients with cystic fibrosis.
J. Pediat. 1964. 65. 558.

45 - MOREAU (F.). -

Centre de soins pour enfants atteints de mucoviscidose
1965. Thèse n° 21 Lyon.

46 - NEZELOF (C.). -

La maladie fibrokystique du pancréas.
Paris Med. 1960. 3. n° 1, 13.

47 - PAUPE (J.). -

Manifestations respiratoires de la mucoviscidose.
La médecine Infantile 1966. 2. 145.

48 - POTTER (J.L.) MATTEWS (L.W.) SPECTOR (S.) LEMM (J.). -

Complex formation between basic antibiotics and desoxyribonucléic acid in human pulmonary secretions.
Pediatrics 1965. 36. 714.

49 - REAS (H.). -

The use of N.-acétyl-cystéine in the treatment of cystic fibrosis.
J. Pediat. 1964. 65. 542.

50 - REPESSE (G.). -

Fibrose kystique du Pancréas (maladie héréditaire du métabolisme des glandes exocrines). Etude clinique biologique et génétique.
Thèse Paris 1958. N° 419.

51 - SCHALES (O.) and SCHALES (S.). -

A simple and acurate method for the determination of chloride in biological fluid.
Journal of biological Chemistry 1941. 140. 879.

52 - SEPHTON - SMITH (R.). -

Iren absorption in cystic fibrosis
Brit. Med. J. 1964. 1. 608.

53 - SHWACHMAN (H.) DOOLEY (P.R.) and STERN (M.). -

Sweat electrolyte studies in mucoviscidosis.
Am. J. Dis. Child. 1956. 90. 614.

54 - SHWACHMAN (H.). -

The Sweat test.
Pediatrics 1962. 30. 2. 167.

55 - SHWACHMAN (H.) PATTERSON (P.R.) LAGUNA (J.). -

Studies in cystic fibrosis
A simple diagnostic gelatin film test for stooltrypsin.
Pediatrics 1949. 4. 222.

56 - SHWACHMAN (H.) and KULCZYCKI (L.). -

Long term study of one hundred five patients with cystic fibrosis
Amer. J. Dis. Child. 1958. 96. 6.

57 - SHWACHMAN (H.), KULCZYCKI (LL.) and KHAW (K.T.). -

A report of sixty five patients over 17 years of age
Pediatrics 1965. 36. 689.

58 - SPROUL (A.) and HUANG (N.). -

Growth Patterns in Children with cystic fibrosis.
J. Pediat. 1964. 65. 664.

59 - THAMDRUP (E.). -

On the value of the sweat tests.
UGESKR. LAEG. 1965. 127 : 390.

60 - TISON (C.). -

Fibrose kystique du pancréas
Nourrisson 1960. 48. 169.

61 - UMDENSTOCK (R.) BOUQUIER (J.J.). -

Les difficultés du diagnostic de la mucoviscidose.
Le Pédiatre Parisien 1965. 2. N° 11. 21.

62 - VAN GEFFEL (A.). -

Utilisation d'une nouvelle substance mucolytique. La N.-acétyl-cystéine dans le traitement de la mucoviscidose.
Scalpel 1964. 28. 603.

63 - WEBB (W.R.). -

Clinical Evaluation of a new mucolytic agent N.-acétyl-cystéine.
J. Thorac. Cardiov. Surg. 1962. 44. 330.

64 - WOOD (J.A.) FISHMAN (A.P. REEMTSMA (K.) BARKER (H.G.) DISANT'AGNESE (P.A.). -

A comparison of sweat chlorides and intestinal fat absorption in chronic obstructive pulmonary emphysema and cystic fibrosis of the pancreas.
New Engl. J. Med. 1959. 260. 951.

oOo

agemp

EDITIONS
40 R. Pascal
PARIS 13e
TELEPHONE
535 : 18—93
535 : 18—62